

SERUM-BETA-ENDORPHINKONZENTRATION
BEI ENDOGENER DEPRESSION
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON MEDIKATION
UND PSYCHISCHER BEFINDLICHKEIT

von

HELMUT GÖSSNITZER

aus

PYRBAUM

Diss. Erlangen
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Kommissarischer Direktor: Professor Dr. H. Daun

SERUM-BETA-ENDORPHINKONZENTRATION
BEI ENDOGENER DEPRESSION
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON MEDIKATION
UND PSYCHISCHER BEFINDLICHKEIT

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

HELMUT GÖSSNITZER

aus

PYRBAUM

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. H. Daun

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.1984

für
meine Eltern,
meine Frau Marie-Luise
und meinen Sohn Nicolas

Inhaltsübersicht

1	<u>Problemstellung</u>	Seite 4
1.1	Themaeingrenzung	4
1.2	Arbeitsplanung	5
2.	<u>Allgemeiner Literaturüberblick</u>	6
2.1	Geschichtliches	6
2.2	Aminosäuresequenz des β -Endorphin und Zusammenhang mit anderen Neu- ropeptiden	7
2.3	Verteilung von körpereigenen En- kephalinen und β -Endorphin im Or- ganismus	8
2.4	Einfluß der Endorphine auf Körper- funktionen	9
2.4.1	Thermoregulation	9
2.4.2	Schmerzempfinden	9
2.4.3	Nahrungsaufnahme und Darmfunktion	10
2.4.4	Sexualfunktionen, Gravidität und Ge- burt	10
2.4.5	Stressreaktion	10

2.5	Wechselwirkungen zwischen Endor- phinen und Hormonen	Seite 11
2.6	Neurophysiologische Zusammen- hänge	12
2.6.1	Opiatrezeptoren	12
2.6.2	Die Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Acetylcholin	13
2.7	Wirkungen von β -Endorphingaben	14
2.8	Medikamenteneinfluß auf Endorphine	14
2.9	Bestimmungsmethoden für β -Endorphin	15
2.10	Endorphine und Schizophrenie	17
2.11	Endorphine und endogene Depression	18
3	<u>Durchführung der Untersuchung</u>	20
3.1	Methoden zur Probenaufbereitung	20
3.1.1	Blutabnahme und -verarbeitung	20
3.1.2	Gelfiltration	20
3.1.3	Methode, Reagentien und Anwendung des Radioimmunoassays	23
3.2	Psychopathometrische Testmethoden	26
3.2.1	Selbsteinschätzungsskalen	26
3.2.2	Leistungstest für Endogene Depressionen	33

3.2.3	Hamilton-Depressionsskala	Seite 37
3.3	Nosologische Abgrenzung der endogenen Depression	40
4	<u>Ergebnisse</u>	42
5	<u>Diskussion</u>	61
5.1	Endogen Depressive mit Amitriptylin- behandlung	61
5.2	Endogen Depressive mit Hydroxymapro- tilinbehandlung	64
5.3	Patienten mit Amitriptylinbehandlung aus anderer Indikation als endogener Depression	66
6	<u>Zusammenfassung</u>	67
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	69

1.1 Themas eingrenzung

In einer noch unveröffentlichten Arbeit (92) wurde der Serums Spiegel von β -Endorphin bei an Zyklothymie erkrankten Patienten ermittelt. Die Verlaufsuntersuchung ergab bei 29 der 46 untersuchten Patienten eine β -Endorphinkonzentration, die bereits am ersten Beobachtungstag den Meßbereich des verwendeten Radioimmunoassays (RIA) überstieg. Bei 15 der übrigen Patienten wurde jedoch ein deutlicher, stetiger Anstieg der β -Endorphinkonzentration während des Klinikaufenthalts beobachtet, wobei am Ende meist ebenfalls über den Meßbereich hinausgehende Werte erreicht wurden.

Dieses Ergebnis wurde als kompensatorische Erhöhung des β -Endorphinspiegels auf Grund von Veränderungen an körpereigenen Opiatrezeptoren interpretiert. Jedoch konnte die Möglichkeit einer synchronen Erhöhung von β -Lipotropin oder eines anderen größeren Vorläufermoleküls nicht ausgeschlossen werden, da der im RIA verwendete Antikörper nicht nur spezifisch β -Endorphinmoleküle erfaßt, sondern Kreuzreaktivität mit β -Lipotropin und einem 31-K-Precursor zeigt (9).

Auch wurde ein Einfluß der Medikation auf die β -Endorphinkonzentration im Serum für möglich gehalten, jedoch nicht weiter untersucht.

Die gefundene Erhöhung der Reaktivität im Serum gegenüber dem β -Endorphinantikörper gab Anlaß, unter veränderten Bedingungen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem β -Endorphinspiegel von an endogener Depression erkrankten Patienten und den verabreichten Antidepressiva zu untersuchen.

1.2 Arbeitsplanung

Bei der Auswahl der Patienten beschränkten wir uns auf solche in einer depressiven Phase der Zykllothymie, d.h. manische wurden nicht aufgenommen, um eine homogene Gruppe von Patienten mit gleicher Diagnose untersuchen zu können.

Um den Einfluß der verabreichten Medikamente zu prüfen, wurden nur Patienten aufgenommen, die während der gesamten Untersuchungszeit ohne Neuroleptikum und möglichst mit nur einem einzigen bestimmten Antidepressivum behandelt wurden, jedoch konnte die gleichzeitige Verabreichung eines weiteren Antidepressivums während der letzten Beobachtungstage nicht immer vermieden werden. Es wurden fünf Patienten unter Hydroxymaprotilin- und acht Patienten unter Amitriptylinbehandlung in die Untersuchung einbezogen.

Ebenfalls zur Klärung des Medikamenteneinflusses auf die β -Endorphinkonzentration wurden fünf weitere Patienten untersucht, die nicht an endogener Depression erkrankt waren. Ihre Serumspiegelverläufe der β -Endorphinkonzentration sollten denen der endogen Depressiven gleichen, falls Medikamente tatsächlich Einfluß haben. Sie wurden - aus verschiedener Indikation - unter den gleichen Bedingungen mit Amitriptylin behandelt. Zwei der Patienten litten an reaktiver Depression, zwei an neurotischer Depression und einer an Kopfschmerzen.

Ferner soll bei allen Patienten eine etwaige neuroleptische und antidepressive Medikation unmittelbar vor dem Untersuchungszeitraum berücksichtigt werden.

In der ersten Untersuchungswoche erfolgten bei jedem Patienten drei Blutentnahmen, danach je eine bis zur fünften Woche oder bis zum vorzeitigen Ausscheiden.

Parallel zu den Blutentnahmen wurden psychopathometrische Tests durchgeführt, sodaß psychische Befindlichkeit und β -Endorphinspiegel auf Zusammenhänge untersucht werden können.

2.1 Geschichtliches

Enkephaline und Endorphine - der Name Endorphin wurde von Eric Simon an der New York University geprägt und beinhaltet den körpereigenen Ursprung und die morphinartigen Wirkungen der Substanzen - wurden im Gehirn auf Grund ihrer morphinähnlichen Wirkungen entdeckt. Jedoch zeigte sich bald, daß besonders Endorphine wichtige neuroendokrinologische Aufgaben erfüllen, ja sogar an der Aufrechterhaltung der Homöostase im ZNS beteiligt sind. (27)

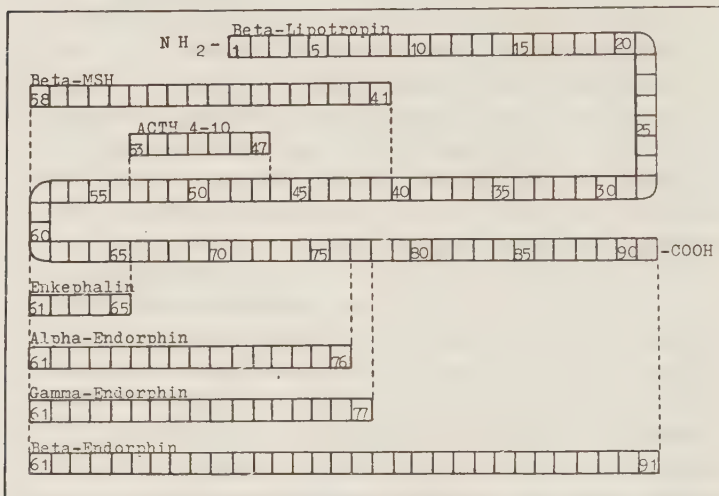
1964 entdeckte C.H. Li (61) in San Francisco das β -Lipotropin. Doch erst Anfang der 70er Jahre wurde dessen Funktion erkannt, als man im Gehirn von Wirbeltieren Opiatrezeptoren fand: auf der Suche nach passenden endogenen Liganden isolierten Hughes und Kosterlitz (42) von der University of Aberdeen in Schottland Methionin- und Leucin-Enkephalin, die sofort als Bruchstücke des β -Lipotropin erkannt wurden.

Gleichzeitig entdeckten Guillemin, Ling und Burgus (64) drei weitere Fragmente: α -, γ - und δ -Endorphin. Unabhängig davon isolierten Bradbury, Smyth und Snell (27) in London das β -Endorphin, dann auch C.H. Li (62) aus anderem Material.

Später zeigte sich, daß in Rattenhirn enthaltene Enzyme in der Lage sind, das Polipeptid β -Lipotropin, das keine opiatähnliche Aktivität aufweist, schrittweise in β -Endorphin, γ -Endorphin und zuletzt in α -Endorphin zu spalten. Die beiden Letztgenannten sind in vitro zu Met-Enkephalin spaltbar. Alle diese Fragmente zeigen bei verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Tests dieselbe opiat-spezifische Aktivität wie Morphin, β -Endorphin hat sogar eine 5- bis 10-fach stärkere Wirkung. (27)

2.2 Aminosäuresequenz des β -Endorphin und Zusammenhang mit anderen Neuropeptiden

Das folgende Schema nach Guillemin (27) verdeutlicht einige Zusammenhänge.



Beta-Lipotropin besteht aus 91 Aminosäuren und enthält die Aminosäuresequenzen von β -Melanozyten-stimulierendem Hormon β -MSH, das ACTH-Fragment 4-10, die Enkephaline, α -, γ - und β -Endorphin.

Trotz der chemischen Ähnlichkeit scheint es zwei verschiedene Endorphinsysteme zu geben (100). Zum einen das Enkephalinsystem mit den Pentapeptiden Met- und Leu-Enkephalin; die aktive Komponente des anderen Systems scheint β -Endorphin zu sein, dessen N-terminales Ende mit Met-Enkephalin identisch ist.

Nur β -Endorphin scheint dabei von einem 31-K-Pre-

cursor (19, 27, 72,100), einem Makromolekül abgespalten zu werden, das auch Vorläufer von β -Lipotropin und ACTH ist.

Für zwei Systeme sprechen auch unterschiedliche Lokalisation und Funktionen von Enkephalinen und β -Endorphin.

2.3 Verteilung von körpereigenen Enkephalinen und β -Endorphin im Organismus

Mit Antikörpern und immunhistochemischen Methoden gelang es, die Verteilung der Endorphine im Organismus aufzuklären. Dabei wurden große Unterschiede zwischen Enkephalinen und β -Endorphin deutlich.

Die Enkephaline zeigen hohe Konzentration im limbischen System und im Bereich der schmerzleitenden Bahnen. Die Verteilung entspricht der Anordnung der biochemisch entdeckten Opiatrezeptoren (91, 99,100).

Außer Funktionen bei der Schmerzwahrnehmung - eventuell als Neurotransmitter (99) - fallen den Enkephalinen wohl auch andere, neuroendokrinologische Aufgaben zu, wie ihre weite Verteilung auch im übrigen ZNS und sogar außerhalb davon zeigt: Sie wurden auch in der Stria terminalis, im Hypothalamus, in paraventriculären und supraoptischen Kernen, in Mittelhirn und Hirnstamm gefunden. Auch in intramuralen Ganglien des Gastrointestinaltrakts, in sympathischen Ganglien und peripheren Nerven, z.B. N. vagus, sind Enkephaline anzutreffen. (91) Parakrine Zellen des GI-Trakts, Nebennierenmark und Speicheldrüsen enthalten ebenfalls Enkephaline.

Im Blut haben Enkephaline eine kurze Halbwertszeit (100). Dieser Befund unterstützt ebenfalls die Hypothese einer Funktion der Enkephaline als Neurotransmitter.

Dagegen wurde β -Endorphin in einem Bereich gefunden, der vom Hypothalamus zu den thalamischen Zentren reicht und keine Verbindung zum Verteilungsbereich der Enkephaline hat. Außerdem fand sich β -Endorphin nur noch im Vorderlappen der Hypophyse, und zwar in denselben Zellen wie ACTH.

Auch die längere Halbwertszeit von β -Endorphin im Blut deutet mehr auf hormonelle Funktionen des β -Endorphin hin. (100)

2.4 Einfluß der Endorphine auf Körperfunktionen

In vielen Arbeiten wurden die Zusammenhänge zwischen Endorphinen und physiologischen Vorgängen im Organismus untersucht. Im folgenden werden die verschiedenen Bereiche mit besonderer Berücksichtigung von β -Endorphin dargelegt.

2.4.1 Thermoregulation

Intraventrikuläre Injektion von β -Endorphin beeinflusst die Körpertemperatur: niedrige Dosen führen zu Hyperthermie, hohe zu Hypothermie (13, 38). Die Körpertemperatur von Ratten, die über längere Zeit Opiate erhalten haben ist höher als die von normalen (30). Aus Versuchen mit teilweise hypophys-ektomierten Ratten schlossen Holaday, Loh und Li (39) darauf, daß β -Endorphin den hypothalamischen Temperaturregler auf tiefere Temperaturen einstellt.

2.4.2 Schmerzempfinden

Viele Arbeitsergebnisse weisen auf eine schmerz-dämpfende Rolle der Endorphine hin.

Verschiedenen Wirbeltieren injizierte synthetische Enkephalinanalogue wirken schmerzhemmend (94).

Bei durch Streß induzierter Schmerzunempfindlichkeit war eine positive Korrelation zwischen Endorphinkonzentration im Tiergehirn - wobei die Endorphine allerdings nicht weiter differenziert werden konnten - und analgetischem Effekt nachweisbar (1 , 71). Stressinduzierte Analgesie kann außerdem teilweise durch den Morphinantagonisten Naloxon unterbrochen (1) und durch Infusionen von Enkephalinantikörpern vermindert werden (3).

Weiterhin weisen Patienten mit chronischen, organischen Schmerzen oder mit Trigeminusneuralgie eine geringere Gesamtendorphinkonzentration im Liquor als Normalpersonen auf. (99)

Die Theorie, daß Endorphine für die Schmerzmindernng durch Akupunktur verantwortlich sind, scheint experimentell gesichert zu sein (73, 85).

Auch idiopathischer Kopfschmerz wird eventuell von Endorphinen beeinflusst (96).

2.4.3 Nahrungsaufnahme und Darmfunktion

Intracerebrale Injektion von β -Endorphin führte bei sattten Ratten zu weiterer Nahrungsaufnahme. Dieser Effekt konnte durch Opiatantagonisten unterbrochen werden. (25)

Eine Funktion besonders der Enkephaline bei der lokalen Kontrolle der Darmperistaltik kann anderen Arbeitsergebnissen zufolge angenommen werden (49).

2.4.4 Sexualfunktionen, Gravidität und Geburt

Während ein Endorphineinfluß auf sexuelle Funktionen als nicht vorhanden gilt, da intravenöse Naloxongaben in diesem Zusammenhang keine Wirkung zeigten (24), konnte bei Schwangeren ein im Vergleich zu gesunden Nichtschwangeren deutlich erhöhter β -Endorphinspiegel im Plasma nachgewiesen werden (2).

Die erhöhte β -Endorphinkonzentration im mütterlichen Blut während der Austreibungsphase wurde als Funktion endorphinerger Mechanismen bei der Geburt gedeutet(50), jedoch sollte man beachten, daß Streß und Schmerz während der Geburt wohl wesentlich die β -Endorphinkonzentration beeinflussen.

2.4.5 Streßreaktion

Bei gesunden Probanden wurde durch Insulingabe eine Hypoglykämie erzeugt. Während dieses Streßzustands konnten im Plasma erhöhte β -Endorphinkonzentrationen gemessen werden. (110)

2.5 Wechselwirkungen zwischen Endorphinen und Hormonen

Inwieweit Endorphine in den Hormonhaushalt eingeschaltet sind, ist noch unklar.

Am deutlichsten wurde bisher der Zusammenhang zwischen β -Endorphin und ACTH. Nicht nur ein gemeinsames Vorläufermolekül wurde gefunden, sondern auch Hinweise auf einen gemeinsamen Regelmechanismus: Die Korrelation zwischen Plasmaspiegelanstieg von β -Endorphin und von ACTH war sehr hoch ($r=0,96$) bei Patienten mit M. Addison, M. Cushing oder Nelson-syndrom. (37)

Eine weitere Arbeitsgruppe kam zu denselben Ergebnissen und zeigte außerdem im Rattenserum eine Erhöhung der β -Endorphinkonzentration nach Entfernung der Nebennieren (2).

Guilemin et al. (27, 28) prüften Streßreaktionen an Ratten. Dabei wurden β -Endorphin und ACTH immer gleichzeitig und in äquimolarer Menge von der Hypophyse sezerniert. Hypophysektomie beendete diese Re-

aktion, was zeigte, daß die gemessenen Plasmakonzentrationen hypophysären Ursprungs waren. Entfernung der Nebennieren zeitigte parallele Steigerung der Sekretion und Dexamethasonzufuhr verhinderte die Sekretion beider Peptide.

Auch Gabe des Adrenostatikums Metopiron führte zu parallel verlaufenden β -Endorphin- und ACTH-Veränderungen (81).

Außerdem wurde beobachtet, daß Endorphine, intraventrikulär oder intravenös gegeben, Prolaktin (14,17,18,21, 52,88), Wachstumshormon (95) und Vasopressin (105) freisetzen und die Sekretion von LH und TSH vermindern (47). Opiatantagonisten erniedrigen den Blut-STH- (53, 95) und-Prolaktinspiegel (21, 95).

Diese Befunde deuten darauf hin, daß ein körpereigenes Endorphinsystem die Sekretion verschiedener Hypophysenhormone steuert. Dieses System soll eher im Hypothalamus oder in einer anderen Region als in der Hypophyse lokalisiert sein (88, 91).

2.6 Neurophysiologische Zusammenhänge

2.6.1 Opiatrezeptoren

Parallel zur Suche nach endogenen Morphinen wurden auch Anstrengungen unternommen, Opiatrezeptoren zu charakterisieren. Frühe Arbeiten deuteten darauf hin, daß zwei Rezeptorgruppen existieren (74). Diese Hypothese wurde durch die unterschiedlichen Entzugssyndrome unterstützt, die man beim Menschen für Morphin und Nalorphin, einen Morphinantagonisten, fand (75,76).

Neuere Studien machen ein Modell mit mehreren verschiedenen Rezeptoren wahrscheinlicher. Sie werden My, Kappa, Sigma und Delta genannt, werden von unter-

schiedlichen Agonisten besetzt und haben unterschiedliche Funktionen. So führt z.B. die Bindung von Morphin an Rezeptortyp μ zu Miosis, Bradykardie, Hypothermie, supraspinaler Analgesie, Euphorie und "morphinartiger" körperlicher Abhängigkeit. (94)

2.6.2 Die Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Acetylcholin

Neuroleptika blockieren Dopaminrezeptoren (112). Injiziertes β -Endorphin verringert die Transmitterkonzentration an dopaminergen Neuronen des nigrostriatalen Systems (66, 67) und hat dieselben Effekte zur Folge wie Neuroleptikagabe: Hypokinesie, Katatonie und Rigidität (93). Andererseits lassen sich Morphinentzugerscheinungen durch Dopaminagonisten wiederholen und durch Neuroleptika unterdrücken. Hoher Opiatrezeptoren- und Enkephalingehalt des Corpus striatum deuten ebenfalls auf Zusammenhänge zwischen endorphinergen und dopaminergen Systemen hin. (36, 42, 51) In der Folge wurde - zur Klärung von Abhängigkeits- und Entzugerscheinungen - ein Modell vorgeschlagen, das präsynaptischen, regulierenden Kontakt enkephalinerger Neuronen mit dopaminergen Nervenenden beinhaltet (93).

Auf den Serotoninstoffwechsel hat β -Endorphin in verschiedenen Gehirnregionen unterschiedlichen Einfluß (68). Intrazerebral injiziertes Serotonin verstärkt die analgetische Wirkung der Enkephaline (94).

Die Untersuchung des Einflusses von β -Endorphin auf den Acetylcholinstoffwechsel führte zu der Hypothese, daß es cholinerge Neuronen in einigen Gehirnteilen inhibitorisch beeinflusst (80).

2.7 Wirkungen von β -Endorphingaben

Die Wirkungen von injiziertem β -Endorphin, mit Ausnahme derer bei endogenen Psychosen, seien hier zusammengefaßt.

Intrazerebral gegebenes β -Endorphin bewirkt Analgesie und Körpertemperaturveränderung, in größeren Mengen Katalepsie, Narkolepsie und rigide Katatonie. Außerdem treten sogenannte "wet-dog-shakes" und EEG-Veränderungen auf. (27) Weiterhin Akinesie, Hyperglykämie und Atemdepression (90).

Auf die Stimulierung der Nahrungsaufnahme wurde hingewiesen.

Intravenöse Anwendung zeitigt keine Reaktionen von seiten des ZNS, nur in extremen Dosen zeigen sich Prolaktin- und STH-Freisetzung und Analgesie. Iv-Anwendung führt speziell beim Menschen zu Verwirrung, trockenem Mund und orthostatischer Hypotension. (47)

2.8 Medikamenteneinfluß auf Endorphine

Einige Medikamente wurden bisher dahingehend untersucht, inwieweit sie Endorphinkonzentrationen beeinflussen.

Dabei fand man, daß Metopiron und Insulin in hypoglykämisch wirksamer Menge den Serumspiegel von β -Endorphin erhöhen (110).

Die Neuroleptika Trifluoperazin und Sulpirid erhöhen die Gesamtendorphinkonzentration in der Rattehypophyse (97).

Langdauernde Haloperidol- und auch Chlorpromazingabe erhöhen die Enkephalinkonzentration im Corpus striatum der Ratte (40). In Hypophyse und Hypothalamus

lamus erhöht Haloperidol die β -Endorphinkonzentration (33).

Physostigmin erhöht die Plasmakonzentration von β -Endorphin (87).

Dexamethason und Prednisolon dagegen senken die β -Endorphinkonzentration in Hypophysenzellkulturen (87), jedoch beeinflusst Dexamethasongabe den Serumspiegel von β -Endorphin beim Menschen nicht (46).

Mehrfach durchgeführte Untersuchungen zeigen, daß der Morphinantagonist Naloxon endorphinantagonistische Wirkung hat (31, 45, 73, 85), die wahrscheinlich an Opiatrezeptoren ansetzt und Konzentrationen selbst nicht verändert.

2.9 Bestimmungsmethoden für β -Endorphin

Die quantitative Bestimmung von β -Endorphin in Blut oder Liquor wurde mit verschiedenen Radioimmunoassays (RIA) vorgenommen.

Dabei konkurrieren die β -Endorphinmoleküle der zu messenden Probe mit einer vorgegebenen Menge radioaktiv markierten β -Endorphins um β -Endorphinantikörper. Die Radioaktivitätsmenge im entstehenden Präzipitat aus Antigen-Antikörperkomplexen ist dem β -Endorphingehalt der Probe umgekehrt proportional.

Die verwendeten Antisera binden in verschiedenem Ausmaß auch andere Moleküle mit entsprechenden Reaktionszentren, d.h. die Antikörper sind nicht streng spezifisch für β -Endorphin. Häufig ist die Kreuzreaktion mit β -Lipotropin und 31-K-Precursor.

Guillemin, Ling und Vargo (29) entwickelten 1977 einen RIA zur Quantifizierung von β -Endorphin, der bei einem Proben- β -Endorphingehalt von 50pg bis 5ng anwendbar war. Der in Kaninchen gebildete Antikörper

zeigte 100%ige Kreuzreaktion zwischen β -Endorphin, β -Lipotropin und 31-K-Precursor.

Um genauere Aussage über die β -Endorphinkonzentration machen zu können, arbeiteten Suda, Liotta und Krieger (98) und Nakao et al. (81) zusätzlich mit Gelfiltration, einer Chromatographiemethode, wobei Moleküle mit hohem Molekulargewicht eine mit Gel gefüllte Säule schneller durchfließen als solche mit niedrigerem, da letztere sich in dem Netzwerk des Gels verfangen und erst zu späteren Zeiten eluiert werden. Somit konnte β -Endorphin von den kreuzreagierenden Molekülen getrennt und gemessen werden. Dazu benutzten erstere den von Guillemin et al. entwickelten RIA, Nakao et al. einen eigenen, der ebenfalls β -Lipotropin vollständig erfaßte, jedoch einen bis 1pg reichenden Meßbereich hatte.

Höllt et al. (37) kombinierten ebenfalls Gelfiltration und RIA, da ihr Antikörper auch β -Lipotropin 100%ig erfaßte. Der RIA hatte eine Empfindlichkeit von 3-6pg.

Espinosa-Meléndez et al. (20) verwendeten eine Weiterentwicklung des Guillemin'schen (29) RIA und senkten dessen Meßbereichsgrenze auf 12pg. Die Kreuzreaktivität mit β -Lipotropin betrug 50%.

Ghazarossian et al. (23) entwickelten einen RIA zur β -Endorphinmessung, der eine Kreuzreaktion mit β -Lipotropin von 32% aufwies. Sie schalteten ebenfalls eine Molekültrennung mittels Gelchromatographie vor.

Um die Kreuzreaktion zu umgehen, erwiesen sich weiterhin die von Yamaguchi, Liotta und Krieger(113) in die β -Endorphinmessung eingeführte Immunaффinitätschromatographie und die Hochdruckflüssigkeitschromatographie HPLC (65, 82) als geeignet. Letztere trennt auch Peptide, die sich in nur einer

Aminosäure unterscheiden, zu deren nachfolgender Quantifizierung die Kreuzreaktivität des RIA-Antiserums geradezu Voraussetzung war (65).

Wardlaw und Frantz (103) konnten die Kreuzreaktion mit β -Lipotropin auf 29% verringern.

Wiedemann et al. (110) und Wilkes, Stewart, Bruni et al. (111) erreichten Werte von 5% für β -Lipotropin, was eine vorherige Trennung entbehrlich macht.

2.10 Endorphine und Schizophrenie

Die bereits erwähnten katatonen Phänomene, die intrazerebral injiziertes β -Endorphin im Tierversuch auslöste, erinnern an Zustandsbilder der Schizophrenie und hatten Forschungsarbeiten zur Folge, die bisher widersprüchliche Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen Endorphinen und Schizophrenie erbrachten.

Ein normaler Plasmaspiegel des β -Endorphins bei Schizophrenen (20) und eine erhöhte Blutendorphin-konzentration (4) wäre durch Erhöhung anderer Endorphine als β -Endorphin bei Schizophrenen erklärbar.

Während eine Arbeitsgruppe eine Besserung schizophrener Symptome durch intravenöse β -Endorphininjektion feststellte (47), weisen andere auf eine leichte Verschlechterung hin (8, 22, 83). Dies könnte durch Medikationsunterschiede, diagnostische Differenzen oder geringe Patientenzahl erklärt werden (22).

Dagegen scheint γ -Endorphin zu einer Besserung des Zustands zu führen (104).

Ob Naloxongabe zu Besserung (31, 104) oder zu keiner Verringerung schizophrener Symptome, z.B. auditorischer Halluzinationen (34, 45) führt, bleibt ebenfalls noch zu diskutieren.

Hämodialyse besserte die Symptome und senkte die Blutenkephalinkonzentration (4), eine andere Gruppe fand keine Besserung nach Hämodialyse (48).

Einem erhöhten Spiegel der Gesamtlíquorendorphine, der sich unter Symptomverringierung auf Normalwerte senkte (63), stehen die Ergebnisse einer anderen Gruppe (4) gegenüber, die keine derartige Relation feststellen konnte.

Eine andere Arbeitsgruppe fand erhöhte Liquorkonzentrationen von β -Endorphin nur bei akut schizophrenen Patienten, nicht jedoch bei chronischen (16).

Zumindest scheint ein Zusammenhang zwischen Endorphinen und Schizophrenie gegeben zu sein, vielleicht über pathologische Endorphine (34) oder lokale - zerebrale - Verteilungsstörungen (20).

2.11 Endorphine und endogene Depression

Ein Amindefizit an zerebralen Synapsen ist bei der Pathogenese depressiver Krankheiten beteiligt (112). Da die Endorphine in den Stoffwechsel von mindestens einem der beteiligten Neurotransmitter, nämlich Serotonin eingreifen, ist ihre Beteiligung an der Depressionogenese möglich.

Auch der Befund, daß Opiatpartialantagonisten, z.B. Nalorphin, in der Lage sind, psychotische Zustandsbilder auszulösen (12), spricht für einen Zusammenhang der Endorphine mit speziell endogener Depression.

Ferner wurde ein manisch-depressiver Patient beschrieben, der eine hohe Serumkonzentration der Gesamtendorphine in der manischen Phase und eine niedrige in der depressiven aufwies (84).

Auch die Gesamtendorphinkonzentration im Liquor

sei bei Manischen erhöht (63).

Dagegen wurden hohe Gesamtendorphinkonzentrationen in den Karzinoidtumoren dreier Patienten mit ekto-
pischer ACTH-Produktion gefunden, von denen einer ma-
nisch, aber zwei depressiv waren (86). Auch Patienten
mit Morbus Cushing verloren ihre depressiven Symptome
nach Entfernung der Nebennieren, die hohe Konzentra-
tionen nicht weiter differenzierter Endorphine auf-
wiesen (11).

Intravenöse β -Endorphingabe scheint endogen-depres-
sive Symptome günstig zu beeinflussen (22, 47). An-
dere Arbeitsgruppen fanden keine Reaktion (8, 83).

Obwohl diese Ergebnisse teilweise widersprüchlich
erscheinen und weiterer Klärung bedürfen, weisen sie
doch offensichtlich auf eine wichtige Rolle der En-
dorphone bei endogener Depression hin.

3.1 Methoden zur Probenaufbereitung

3.1.1 Blutabnahme und -verarbeitung

Venöses Blut wurde zwischen 7.00 und 9.00 Uhr entnommen. Die Proben (10ml) wurden sofort nach Entnahme bei 3000 U/min über 5 min zentrifugiert. Das abgeheberte Serum wurde in 1ml-Portionen abgefüllt und bei -20°C tiefgefroren.

3.1.2 Gelfiltration

Die Trennung des Serum- β -Endorphins von kreuzreagierenden Molekülen erfolgte durch Gelfiltration.

Das in Boratpuffer mit pH 8,4 angelöste Gel wurde bis nahe 100°C erhitzt und an der Wasserstrahlpumpe entgast, um eine die saubere Trennung beeinträchtigende Blasenbildung in der Säule zu vermeiden.

Glassäulen von 14 cm Höhe und 1cm Durchmesser enthielten nach Füllung ein Gelvolumen von 11cm^3 .

Der effektive Fraktionierungsbereich des verwendeten Ultrogels AcA 202 lag zwischen MG 1000-15000 (6). Zur Elution diente entgaster Boratpuffer mit pH 8,4. Der Durchfluß an der Pumpe war 0,3 ml/min. Gesamelt wurden Fraktionen von ca. $500\mu\text{l}$.

Die β -Endorphin enthaltenden Fraktionen wurden durch Tracergabe (^{125}J - β -Endorphin) auf die Säule und nachfolgendes Auszählen der Radioaktivität in den Fraktionen bestimmt. Für jede Säule wurde mithilfe eines Gammazählers eine Eichkurve erstellt, die drei Aktivitätsspitzen zeigte. Die erste war durch an höhermolekulares Eiweiß gebundenes β -Endorphin bedingt, die zweite durch zu messendes, freies β -Endorphin und die dritte durch β -Endor-

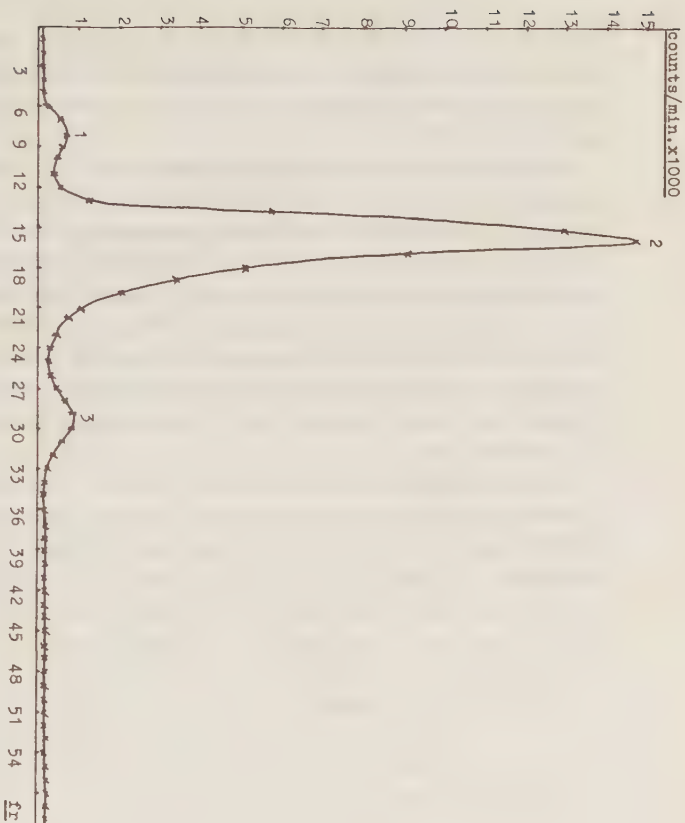
phinbruchstücke und an Peptide gebundenes Jod.

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der gefundenen Radioaktivität auf die Fraktionen nach der Gelfiltration mit der entsprechenden Zuordnung.

Aufgegeben wurde je 1ml Serumprobe. Die β -Endorphin enthaltenden Fraktionen jeder Trennung (10-12 Röhrchen) wurden zusammengefaßt und ergaben ein Volumen von 5-6ml.

Auf eine Entsalzung der Proben konnte verzichtet werden, da die vorliegende Konzentration den folgenden Radioimmunoassay nicht stört.

Die nun nur noch β -Endorphin enthaltenden, gesammelten Fraktionen wurden bis zur weiteren Verarbeitung tiefgefroren aufbewahrt.



Verteilung der gefundenen Radioaktivität auf die Fraktionen nach der Gelfiltration. Zuordnung der Aktivitätsspitzen 1, 2, 3 s. Text

fr= Fraktion; Fraktionsgröße 470 μ l

3.1.3 Methode, Reagentien und Anwendung des Radioimmunoassays

Vor der quantitativen Bestimmung mit dem RIA wurden die Proben gefriergetrocknet.

Die lyophilisierten Proben wurden mit je 1ml aqua destillata angelöst. Alle folgenden Schritte des RIA wurden in eisgekühlten Zentrifugenröhrchen aus Polystyrol nach den Angaben des Herstellers (9) durchgeführt.

Probe und erster Antikörper wurden 20 Stunden inkubiert. Nach Zugabe des ^{125}J - β -Endorphin-Tracers folgte erneute Inkubation über 20 Stunden.

Bei diesem Testkit mußte im Gegensatz zum einfachen RIA zur Ausfällung des Antigen-Antikörper-Komplexes ein zweiter Antikörperkomplex zugegeben werden. Der Antikörper für menschliches β -Endorphin stammt von Kaninchen und reagiert auch mit β -Lipotropin und 31-K-Precursor (9), der zweite Antikörper stammt von Ziegen.

Die Empfindlichkeit des Tests war bei dieser Vorgehensweise 0,3-0,6 fmol (1-2pg). Die Radioaktivitätsbestimmung erfolgte in einem Gammazähler der Firma Berthold.

Von allen Bestimmungen wurden Doppelwerte ermittelt:

- a. Leerwert: 200 μl 1%iger BSA-Boratpuffer (0,1m, pH 8,4) und 100 μl Anti- β -Endorphin enthaltendes Kaninchenserum in den beiden ersten Röhrchen.
- b. β -Endorphin-Standards (2,5 , 5, 10, 20, 40, 80, 160 pmol/l):
je 200 μl β -Endorphin-Standard und 100 μl Antiserum wurden in je zwei Röhrchen pipettiert.
- c. Proben: 200 μl von jeder Probe und 100 μl Antiserum.

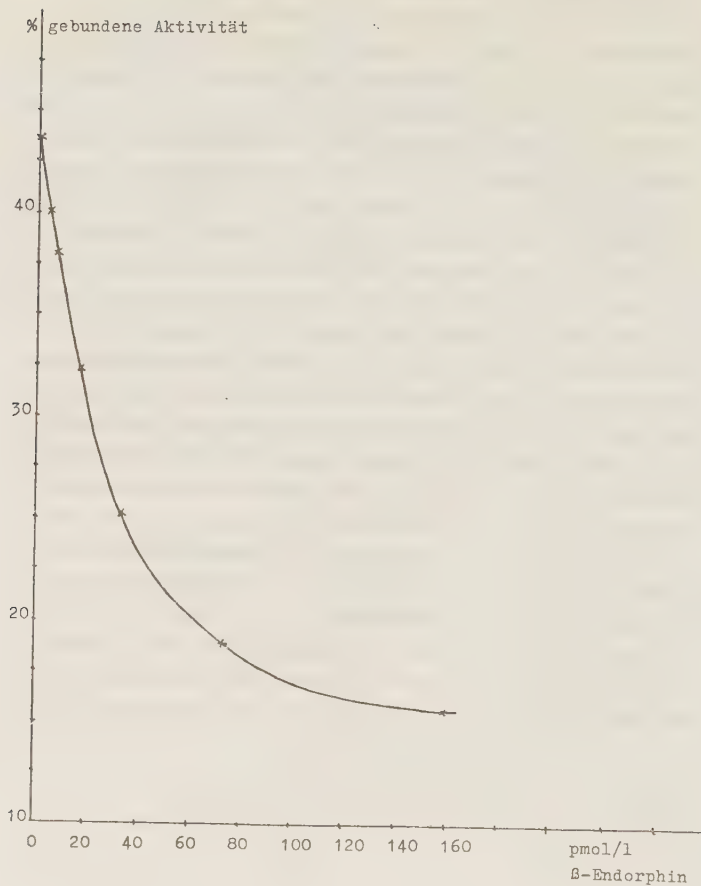
Alle Ansätze wurden auf dem Vortex geschüttelt und für 24h bei 4°C inkubiert.

Danach wurden in alle Röhrchen je 100 μ l 125 J- β -Endorphin (40 pmol/l; 3 μ Ci/kit) pipettiert und nach gutem Durchmischen wiederum für 24h bei 4°C inkubiert.

Darauf folgte die Zugabe von Präzipitierungskomplex (Ziegenantikörper gegen Kaninchenserum, Kaninchenserum und Polyäthylenglykoll in 0,4%igem BSA-Boratpuffer) und weitere Inkubation für 2,5h bei 4°C.

Alle Röhrchen wurden nun bei 800g für 20min zentrifugiert. Im Gammazähler wurde die Gesamtradioaktivität von Überstand und Präzipitat gemessen. Die Leerzählrate wurde bei allen Zählungen subtrahiert. Nach Absaugen des Überstands wurden die Aktivitäten der Immunkomplexe im Präzipitat bestimmt. Der Quotient aus Präzipitat minus Leerwert und Gesamtradioaktivität minus Leerwert der β -Endorphin-Standardlösungen wurde als gebundene Aktivität in Prozent als Ordinate einer Eichkurve aufgetragen. Die Abszisse bildeten die β -Endorphinkonzentrationen der β -Endorphin-Standardlösungen.

Aus dem Quotienten der Zählraten konnten somit unter Zuhilfenahme der Eichkurve die β -Endorphinkonzentrationen der anderen Proben abgelesen werden:



Darstellung der mit β -Endorphin-Standardlösungen des
RIA-Testkits erstellten β -Endorphin-Eichkurve

3.2 Psychopathometrische Testmethoden

Sämtliche Testergebnisse wurden soweit möglich an denselben Tagen erhoben, an denen auch Blutabnahmen stattfanden, um β -Endorphinkonzentration und psychische Befindlichkeit möglichst exakt in Beziehung setzen zu können.

Die mit Amitriptylin behandelten Patienten der Gruppe ohne endogene Depression wurden nicht getestet, da im Rahmen der vorliegenden Aufgabenstellung - β -Endorphin bei endogener Depression mit Berücksichtigung von Medikation und Befindlichkeit - bei dieser Gruppe psychopathometrische Tests keine relevanten Ergebnisse erbracht hätten.

3.2.1 Selbsteinschätzungsskalen

Die von den Patienten selbst ausgefüllten Selbsteinschätzungsskalen geben - bei Vorliegen einer Depression - Auskunft über die subjektive Stärke einzelner spezifischer Symptome.

Verwendet wurden

- eine Skala, die den Ausprägungsgrad eventuell vorhandener Angst oder Spannung oder Aggression mißt, ASA, mit zunehmender Symptomstärke bis zu 15/15/15 Punkten

und die Syndromspezifischen Selbsteinschätzungsskalen, bestehend aus

- der von Lehl, Baer und Röth (55) konstruierten Erlanger Depressionsskala EDS (57) mit zunehmender Symptomstärke bis zu 32 Punkten,
- Befinden im Tagesverlauf T, umso typischer für endogene Depression, je höher die bis 2,5 reichende Punktezahl,
- Skala für vegetative Funktionsstörungen SVF mit zunehmender Symptomstärke bis zu 36 Punkten,

- Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen SasM mit zunehmender Symptomstärke bis zu 24 Punkten und
- einer Schmerz-Kurzskala SKS mit zunehmender Symptomstärke für allgemeine Intensität/ Oberflächenschmerzausprägung/ Tiefenschmerzausprägung bis zu 4/16/16 Punkten.

Die Ergebnisse, die in mehreren Studien mit den Syndromspezifischen Selbsteinschätzungsskalen erzielt wurden, lassen ihre Anwendung bei endogener Depression sinnvoll erscheinen. Bei depressiven Patienten zeigten sich im Vergleich zu anderen - außer bei der SKS - die höchsten Ausschläge, und die Werte zwischen verschiedenen Untersuchungen depressiver Patienten stimmten überein (10 , 41,108). Eine Trennung von endogen Depressiven und Normalpersonen war möglich (41). Allerdings können die Skalen - wie in der vorliegenden Untersuchung - nur bei leichten bis mittelschweren depressiven Zuständen angewendet werden, da Patienten mit schwerer oder schwerster Depression ihren Zustand wegen der zunehmenden affektiven Entleerung als zu leicht einstufen (58). Bis zu mittelschweren Zuständen ist auch ein monotoner Zusammenhang mit den Ergebnissen des Leistungstests für Endogene Depressionen gegeben (59).

Als Manual für die Syndromspezifischen Selbsteinschätzungsskalen eignet sich eine Arbeit von Moesler (79).

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.

Ich mache mir jetzt Sorgen, daß etwas schiefgehen könnte

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt aufgeregt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt zuversichtlich

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt wütend

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt unruhig

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt gut gelaunt

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt ängstlich

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich fühle mich jetzt innerlich angespannt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt gereizt

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt verärgert

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich habe im Augenblick ein beklemmendes Gefühl

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt zappelig

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt zornig

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt bedrückt

☐ gar nicht

 ☐ ein wenig

 ☐ ziemlich

 ☐ sehr

Ich bin jetzt nervös

☐ sehr

 ☐ ziemlich

 ☐ ein wenig

 ☐ gar nicht

Syndromspezifische Selbsteinschätzungs- Skalen

Patienten-Nr. _____

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____ Beruf: _____

Bemerkungen: _____

Schätzen Sie bitte Ihr Befinden ein. Setzen Sie hinter jeder der folgenden Feststellungen ein Kreuz in die Spalte, die Ihr Befinden am besten kennzeichnet.

Ein Kreuz in der Spalte „stimmt genau“ bedeutet **k l a r e** Zustimmung zur **links stehenden** Feststellung. Nicht so klare Zustimmungen trägt man unter „fast richtig“ oder „nur halb richtig“ ein. Bei leichter Ablehnung der Feststellung wird „stimmt kaum“ angekreuzt und bei **k l a r e r** Ablehnung „ganz falsch“.

	stimmt genau	fast richtig	nur halb richtig	stimmt kaum	ganz falsch
Ich möchte lustig sein					
Ich glaube, ich kann nichts leisten					
Ich möchte weinen					
Ich möchte etwas unternehmen					
Ich bin traurig					
Ich möchte mir etwas antun					
Ich fühle mich nicht wohl					
Ich mag mich selbst nicht mehr					
Ich kann mich nicht entscheiden					

Gesamt Faktor I Faktor II

Punkte

--	--	--

Wir möchten Sie hier über Ihr Befinden im Tagesverlauf befragen:

Besonders morgens geht es mir schlechter als abends	Ja ☐	Nein ☐
Besonders abends geht es mir schlechter als morgens	Ja ☐	Nein ☐
Mein Befinden bleibt im Verlauf des Tages gleich	Ja ☐	Nein ☐
Mein Befinden schwankt mehrmals während des Tages	Ja ☐	Nein ☐

SVF

Bitte geben Sie an, welche Beschwerden Sie haben:

	sehr	ziemlich	mittel	wenig	nicht
Ich schlafe unruhig					
Schlaf erfrischt mich					
Mein Mund ist trocken					
Ich esse gerne					
Mein Gewicht nimmt ab					
Ich habe Verstopfung					
Ich habe Herzklopfen oder Herzjagen					
Ich schwitze, auch wenn ich nichts tue					
Mir kommen oft die Tränen					

Punkte:

Geben Sie bitte an, wie Ihnen zumute ist:

Ich fühle mich matt

Ein Druck lastet auf mir

Ich bin wie zugeschnürt

Ich bin unruhig

Ich fühle mich eingeengt

Ich fühle mich zerschlagen

sehr	ziemlich	mittel	wenig	nicht

Punkte:

SKS

Meine Schmerzen sind:

Stark

Stechend

Blitzartig durchzuckend

Ziehend

Spitz

Schwer

Hartnäckig

Überall vorhanden

Stumpf

sehr	ziemlich	mittel	wenig	entfällt

Punkte:

(AI)

(OS)

(TS)

(AI): allgemeine Schmerzintensität

(OS): Oberflächenschmerz

(TS): Tiefenschmerz

3.2.2 Leistungstest für Endogene Depressionen

Der Leistungstest für Endogene Depressionen LtD kann angewendet werden bei Personen im Alter von 21 bis 65 Jahren mit einem IQ über 75. Die Bewertung reicht von 0 bis zu 100 Punkten, wobei die Schwere der Depression mit zunehmender Punktezahl abnimmt.

Die ersten Arbeiten zum LtD stammen von Wieck und Lutz (69, 70, 107, 109). Den Patienten werden Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen abverlangt. Je mehr Zeit sie zur Lösung der Aufgaben - Gegenstände benennen oder reproduzieren, Zahlen ordnen, Symbole zählen, Buchstaben vertauscht lesen - benötigen, umso schwerwiegender ist die vorliegende endogene Depression.

Die Auswertung des LtD erfolgt mittels dreier für verschiedene Altersstufen genormter Tabellen, siehe Manual (59). Mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT werden die Patienten eines Altersbereichs wiederum einer von drei Gruppen zugeordnet, da außer Alters- auch Intelligenzunterschiede die Ergebnisse beeinflussen. Der MWT wurde eigens dafür entwickelt, da die meisten gängigen Intelligenztests sich nicht zum Abschätzen der prämorbidem Intelligenz bei episodischen psychischen Störungen eignen, weil ihre Werte durch die seelisch-geistige Beeinträchtigung ebenfalls gemindert werden (15, 78, 89). Der MWT ist weitgehend störunanfällig (54). Depressionsstudien, in denen der MWT abgenommen wurde, verweisen auf die weitgehende Unbeeinflussbarkeit der Ergebnisse durch depressive Phasen (26, 35, 41, 44, 56, 60).

Leistungstest für Endogene Depressionen (LtD)

TESTFORM A

— te Testung

Name: _____ Geburtsdatum: _____ Datum: _____
 Beruf: _____ Alter: _____ Uhrzeit: _____
 Diagnose: _____ Intelligenzquotient: _____
 Bemerkungen: _____

SUBTESTS		Rohpunkte	Wert- punkte							
I	Gegenstände benennen I (max. 30 sec) (GN I)	sec								
II	Gegenstände unmittelbar reproduzieren I (max. 90 sec) (GU I)	sec								
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Genannte bitte ankreuzen</td> <td>Hut</td> <td>Leiter</td> <td>Schmetterling</td> <td rowspan="2">Zeit nach der 5. Nennung stoppen</td> </tr> <tr> <td>Baum</td> <td>Hand</td> <td>Kamm</td> </tr> </table>	Genannte bitte ankreuzen	Hut	Leiter	Schmetterling	Zeit nach der 5. Nennung stoppen	Baum	Hand	Kamm	
Genannte bitte ankreuzen	Hut		Leiter	Schmetterling	Zeit nach der 5. Nennung stoppen					
	Baum	Hand	Kamm							
III	Zahlen ordnen (max. 120 sec) (ZO)	sec								
IV	Gegenstände benennen II (max. 30 sec) (GN II)	sec								
	Summe der Zeiten von GN I + GN II	sec								
V	Gegenstände unmittelbar reproduzieren II (max. 90 sec) (GU II)	sec								
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Genannte bitte ankreuzen</td> <td>Schrank</td> <td>Schlüssel</td> <td>Lok</td> <td rowspan="2">Zeit nach der 5. Nennung stoppen</td> </tr> <tr> <td>Vogel</td> <td>Pilz</td> <td>Flasche</td> </tr> </table>	Genannte bitte ankreuzen	Schrank	Schlüssel	Lok	Zeit nach der 5. Nennung stoppen	Vogel	Pilz	Flasche	
Genannte bitte ankreuzen	Schrank		Schlüssel	Lok	Zeit nach der 5. Nennung stoppen					
	Vogel	Pilz	Flasche							
	Summe der Zeiten von GU I + GU II	sec								
VI	Kreise zählen (max. 120 sec) (SZ)	sec								
VII	A für B und B für A lesen (max. 120 sec) (AB)	sec								
Gesamtpunkte										

* siehe Normentabelle im Manual

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofelttrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz

Name _____ Punkte _____
Beruf _____ Alter _____
Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____
Sonstiges _____

20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisches – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprín – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelät – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekie – Birakize – Brikazie – Bakiria

3.2.3 Hamilton-Depressionsskala

Die Hamilton-Depressionsskala HAMD ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantifizierenden Beurteilung depressiver Patienten. Die Skala erfaßt Symptomstärke - die Schwere der Depression nimmt zu von 0 bis zu 65 Punkten. Ihre Indikation ist bei Erwachsenen mit depressiver Symptomatologie gegeben.

Meßwiederholungen nach mindestens sieben Tagen sind sinnvoll zur Verlaufsbeobachtung. Die Interraterreliabilität für den Gesamtwert von 0,90, die Hamilton (32) bei 59 durch zwei Psychiater eingeschätzten männlichen Patienten fand, und die von 0,89, die Waldron und Bates (102) bei 53 weiblichen Depressiven aufdeckten, sprechen ebenso wie die zwischen 0,35 und 0,83 liegenden Itemreliabilitäten von Michaux et al. (77) für eine hinreichende Zuverlässigkeit des Verfahrens.

Die Reliabilität im Sinne von innerer Konsistenz und durch den Alphakoeffizienten von Cronbach ausgedrückt, liegt für die beiden von Baumann (5) ermittelten Faktoren je nach Untersuchungszeitpunkt entweder vor, nach 10 oder 20 Tagen Behandlung und je nach Itemzahl, nämlich zunächst 17, jetzt 21 und erweitert 24 zwischen 0,73 und 0,91.

Für inhaltliche Validität spricht die Tatsache, daß die allgemein zum Krankheitsbild der Depression zu zählenden Symptome in der Skala enthalten sind und die Skala aufgrund der Erfahrung mit depressiven Patienten erstellt wurde.

Kriterienbezogene Validität wurde von Wellner (106) durch die Korrelation von $r = 0,48$ zu einer Global-skala mit 5 Stufen, die den Schweregrad der Depression angab, nachgewiesen. (43)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Ausfuhrdatum Tag	Monat	Jahr	Stunde (Uhrz.)
24 25	26 27	28 29	30 31

Rater- Nr.	Formblatt- Nr.	Karten- nummer
32	33 34*	35

Initialen des Patienten

Unterschrift des Untersuchers

Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)	7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
Keine ☐	Keine Beeinträchtigung ☐
Nur auf Befragen geäußert ☐	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. ☐
Vom Patienten spontan geäußert ☐	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen. ☐
Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) ☐	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. ☐
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus ☐	Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 ankreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. ☐
2. Schuldgefühle	8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
Keine ☐	Sprache und Denken normal ☐
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttauscht zu haben ☐	Geringe Verlangsamung bei der Exploration ☐
Schuldgefühle oder Grubeln über frühere Fehler und „Sünden“ ☐	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration ☐
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn ☐	Exploration schwierig ☐
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen ☐	Ausgeprägter Stupor ☐
3. Suizid	9. Erregung
Keiner ☐	Keine ☐
Lebensüberdruß ☐	Zappeligkeit ☐
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod ☐	Spielen mit den Fingern, Haaren usw. ☐
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten ☐	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können ☐
Suizidversuche (jeder ernste Versuch $\geq$ 4) ☐	Handeringen, Nagelbeißen, Haaraufen, Lippenbeißen usw. ☐
4. Einschlafstörung	10. Angst – psychisch
Keine ☐	Keine Schwierigkeit ☐
Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) ☐	Subjektive Spannung und Reizbarkeit ☐
Regelmäßige Einschlafstörung ☐	Sorgt sich um Nichtigkeiten ☐
5. Durchschlafstörung	11. Angst – somatisch
Keine ☐	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert ☐
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf ☐	Angste werden spontan vorgebracht ☐
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlientleerung) ☐	12. Angst – somatisch
6. Schlafstörungen am Morgen	Körperliche Begleitsymptome der Angst wie: Gastrointestinale (Mundrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen
Keine ☐	Keine ☐
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen ☐	Geringe ☐
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen ☐	Mäßige ☐
	Starke ☐
	Extreme (Patient ist handlungsunfähig) ☐

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale keine 0 Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspriech. 1 Schweregefühle im Abdomen Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate 2	17. Krankheitseinsicht Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist 0 Raumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück 1 Leugnet Krankheit ab 2
13. Körperliche Symptome – allgemeine Keine 0 Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit 1 Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen 2	18. Tagesschwankungen a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (2 keine Tagesschwankungen) anzukreuzen. Keine Tagesschwankungen 0 Symptome schlimmer am Morgen 1 Symptome schlimmer am Abend 2 b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (2 keine) an. Keine 0 Gering 1 Stark 2
14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc. Keine 0 Geringe 1 Starke 2	19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen Keine 0 Gering 1 Mäßig 2 Stark 3 Extrem (Patient ist handlungsunfähig) 4
15. Hypochondrie Keine 0 Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) 1 Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit 2 Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. 3 Hypochondrische Wahnvorstellungen 4	20. Paranoide Symptome Keine 0 Mißtrauisch 1 Beziehungsideen 2 Beziehungs- und Verfolgungswahn 3 4
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen) a. Aus Anamnese Kein Gewichtsverlust 0 Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit 1 Sicherer Gewichtsverlust laut Patient 2 b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust weniger als 0,5 kg/Woche 0 mehr als 0,5 kg/Woche 1 mehr als 1 kg/Woche 2	21. Zwangssymptome Keine 0 Gering 1 Stark 2 3
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!	
Score 1 	

3.3 Nosologische Abgrenzung der endogenen Depression

Zur Abgrenzung und Diagnose einer endogenen Depression sind sowohl psychopathologisches Zustandsbild als auch Anamnese wichtig.

Die depressiven Erscheinungen gliedern sich in sechs Gruppen:

- a. Depressivität: der Patient ist von unerklärbarer Traurigkeit oder Angst erfüllt. Die Verstimmung kann sich bis zur affektiven Entleerung steigern.
- b. Hemmung: die Gedanken sind auf bestimmte, wenige Inhalte fixiert; dem Patienten ist körperliche Passivität aufgezwungen.
- c. Dem gegenüber steht eine innere Unruhe, die sich zur Agitiertheit steigern kann.
- d. Katathymer Wahn kann vorliegen, der aus der Verstimmung erklärbar ist und nach Kurt Schneider drei Ausprägungen haben kann: Schuld- und Versündigungswahn, hypochondrischer Wahn und Verarmungswahn.
- e. Körpermitgefühlungen, z.B. Stiche in der Herzgegend treten auf.
- f. Vegetative Erscheinungen, z.B. Schlafstörungen sind häufig.

Natürlich ist jedes Einzelsymptom nur im Rahmen des Gesamtsymptomenkomplexes aussagekräftig.

Die Anamnese muß das Fehlen subjektiv wichtiger, negativer Erlebnisse und konflikthafter Dauerkonstellationen erbringen, wobei zu beachten ist, daß eine Zykllothymie auch erlebnisreaktiv ausgelöst sein kann.

Auch nach anderen Krankheiten, die möglicherweise eine Begleitdepression verursachen, ist zu fragen.

Meist sind die Symptome der endogenen Depression morgens am stärksten ausgeprägt. Für endogenen Ursprung der Depression spricht ferner ihr schubweises, wiederholtes Auftreten mit völliger Remission zwi-

schen den Phasen (Kraepelinsche Regel) und famili-
äre Häufung.

In der folgenden Tabelle sind alle Ergebnisse der Untersuchung - nach Patienten und zeitlicher Reihenfolge geordnet - zusammengefaßt.

Dabei bedeutet

d: x-ter Untersuchungstag

ß-E: Serunkonzentration von ß-Endorphin in pmol/l
(Mittelwerte der Doppelbestimmung)

Ami: Amitriptylinmedikation, Dosierung in mg/d

OHM: Hydroxymaprotilinmedikation, Dosierung in mg/d

Abkürzungen für die psychopathometrischen Tests und deren Normierung siehe 3.2.

Untersuchungstage, an denen keine neuen Ergebnisse zustande kamen und an denen die Dosierung unverändert blieb, sind nicht extra aufgeführt.

Dosierungen bleiben bis zur folgenden Angabe konstant, also auch an Tagen mit Meßwert-, aber ohne Dosierungsangabe.

Angabe 0, -1, -2... unter "d" (x-ter Untersuchungstag) bedeutet, daß die erste psychopathometrische Testung einen oder mehr Tage vor der ersten Blutentnahme lag bzw. die Medikation vor Blutabnahme begann.

Ergebnisse in Klammern () sind geschätzt bzw. Tendenzwerte, wenn der Patient nicht zur Mitarbeit fähig war.

Die Dosierung von Hydroxymaprotilin ist entweder 75, 150 oder 225 mg/d und bei jedem Patienten konstant, jedoch unbekannt, da die Untersuchung während einer doppelblinden Dosisfindungsstudie durchgeführt wurde.

Unter SKS bedeutet das Zeichen "-", daß der Patient am Tag der Testabnahme keine Schmerzen hatte.

Sofern unmittelbar vor dem Untersuchungszeitraum Neuroleptika oder Antidepressiva zur Anwendung kamen, werden sie jeweils nach der Diagnose angegeben.

Ergebnisse der durchgeführten Tests

Name: B.E., Alter: 58, weiblich, endogene Depression, Nomifensin

d	B-E	Ami	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
0				75	15/14/3	23	0	16	20	4/13/12
1	10	150	18							
3	9				9/ 6/3	20	0	21	21	-
4		50								
6	14									
7				77	12/ 6/3	13	0	12	14	-
8	6		9							
15	16		6	79	6/ 2/3	9	0	7	8	-
21	10			69	5/ 0/4	6	0	6	5	-
22			5							
24	13									

K.F., 63, weiblich, endogene Depression

d	B-E	Ami	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
0		75		59	9/ 9/0	12	2,5	20	16	-
1	23	175	31							
3	16				6/ 7/2	6	2	7	14	-
4		225								
5	24									
7	14			85	5/ 9/2	4	2	9	10	-
8			9							
14	9									
16			1							
21	9			52	2/ 1/2	5	0	4	3	-
22			3							
28	10									

K.I., 68, weiblich, endogene Depression

	d	B-E	Ami	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
-1			38	(0)	14/ 8/10	28	0	23	22	-
0			125							
1	6		200							
2					(14/8/10)	(28)	(0)	(23)	(22)	-
3	6									
6	16		150	(0)	(14/8/10)	(28)	(0)	(23)	(22)	-
7			175							
9	22		225							
13	24		350	(20)	11/12/8	19	0	12	19	3/4/8
20	15		0							
21	70			(20)	(11/12/8)	(19)	(0)	(12)	(19)	-

F.H., 60, männlich, endogene Depression, Amitriptylin

	d	B-E	Ami
-19			150
1			8
7			19
9			75
11			12
15			8
18			7
19			50
25			8
32			36

S.H., 41, weiblich, endogene Depression

	d	B-E	Ami	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
1	17	25	19								
2				88	3/ 3/3	9	2	13	7	2/ 3/4	
3	10										
4		38	1								
5	11										
7	5										
8		100		86	4/ 6/2	9	2	11	8	-	
11			10								

H.R., 62, weiblich, endogene Depression, Clomipramin

	d	B-E	Ami	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
1	40	125	23								
3	8										
4				68	7/ 5/6	21	2,5	9	10	-	
5	8										
7		200									
8			13								
11	16			65	0/ 4/0	7	2,5	9	1	2/ 2/5	
15		100	17								
18	10	75		74	0/ 2/1	6	2,5	10	5	-	
22			16								
25	24										

R.E., 62, weiblich, endogene Depression, Amitriptylin

	d	B-E	Ami
-1		125	
1	9		
3	29		
6	9		
8		100	
9	8		
14	11		
17	9		

U.G., 46, weiblich, endogene Depression, Nomifensin

d	B-E	Ami	HAMD	LtD	ASA	EDS	T
0		175					
1	9		22	(0)	(15/15/15)	(32)	(2,5)
3	12						
4		250					
7				(0)	(15/15/15)	(32)	(2,5)
8	9		18				
10		325					
14	8			(0)	(15/15/15)	(32)	(2,5)
15		225	10				
20	9						
21				(30)		(20)	
22			6				
24	11						
30	12						

T.B., 55, weiblich, endogene Depression

d	B-E	OHM	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
0			9	63	3/ 0/1	8	2	8	3	-
1	10									
3	20				3/ 0/1	7	0	7	1	1/0/1
6	10									
7			9	63	4/ 6/1	5	2	5	1	-
8	9									
14	10		3	66	5/ 5/1	3	0	8	2	-
17	24			73	4/ 5/3	2	0	8	3	-
18	5									
21			0							

L.E., 58, weiblich, endogene Depression

d	B-E	OHM	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
0				80	11/12/5	20	0	22	21	-
1	10		13							
4	8				11/ 9/7	28	0	18	24	-
6	22									
7				58	11/ 9/9	25	0	21	22	-
8	18		16							
14	22			93	8/ 6/4	23	0	26	19	-
18			21							
19	7			58	10/ 9/6	20	0	25	17	2/3/9
25			28							
29	10									

M.H., 40, weiblich, endogene Depression, Amitriptylin

d	B-E	OHM	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
0				52	4/ 8/3	19	0,5	22	16	-
1	9		15							
4	10				1/ 2/2	7	0	14	0	-
6	7									
7				71	2/ 1/2	9	0	12	2	-
8	12		3							
14	5			91	4/ 4/3	16	0	11	3	-
18			7							
21	16			66	1/ 0/2	5	0	10	0	-
25			4							
29	50									

M.U., 40, weiblich, endogene Depression, Maprotilin

d	B-E	OHM	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
1	8		20	56	11/11/8	14	2,5	10	17	-
5	8									
7			14							
8	7			56	7/ 7/11	18	2,5	21	10	-
15	2			62	5/ 4/8	21	2,5	11	10	-
17	27									

J.K., 53, weiblich, endogene Depression, Haloperidol u. Maprotilin

d	B-E	OHM	HAMD	LtD	ASA	EDS	T	SVF	SasM	SKS
1	6		24	87	11/11/4	15	2	16	13	4/2/7
3	24				15/12/3	28	2,5	11	22	4/8/8
6	27									
7			24	78	10/ 9/3	17	2	15	14	2/0/4
8	8									
14	8									
15			28	83	7/10/2	15	2	19	19	2/4/8
21	20		18	99	6/ 7/2	8	2	23	14	2/6/10
29	26									

D.J., 30, männlich, reaktive Depression

d	B-E	Ami
0		150
1	21	
4	6	
5		0
6	10	

D.H., 39, weiblich, reaktive Depression

d	B-E	Ami
1	21	19
2		25
3	12	
4		38
5	26	
10	28	
14	26	
16	16	
18	23	

Fr.H., 65, männlich, neurotische Depression, Nomifensin

d	B-E	Ami
0		300
1	31	
4	16	
6		0
7	8	
9	16	
15	29	

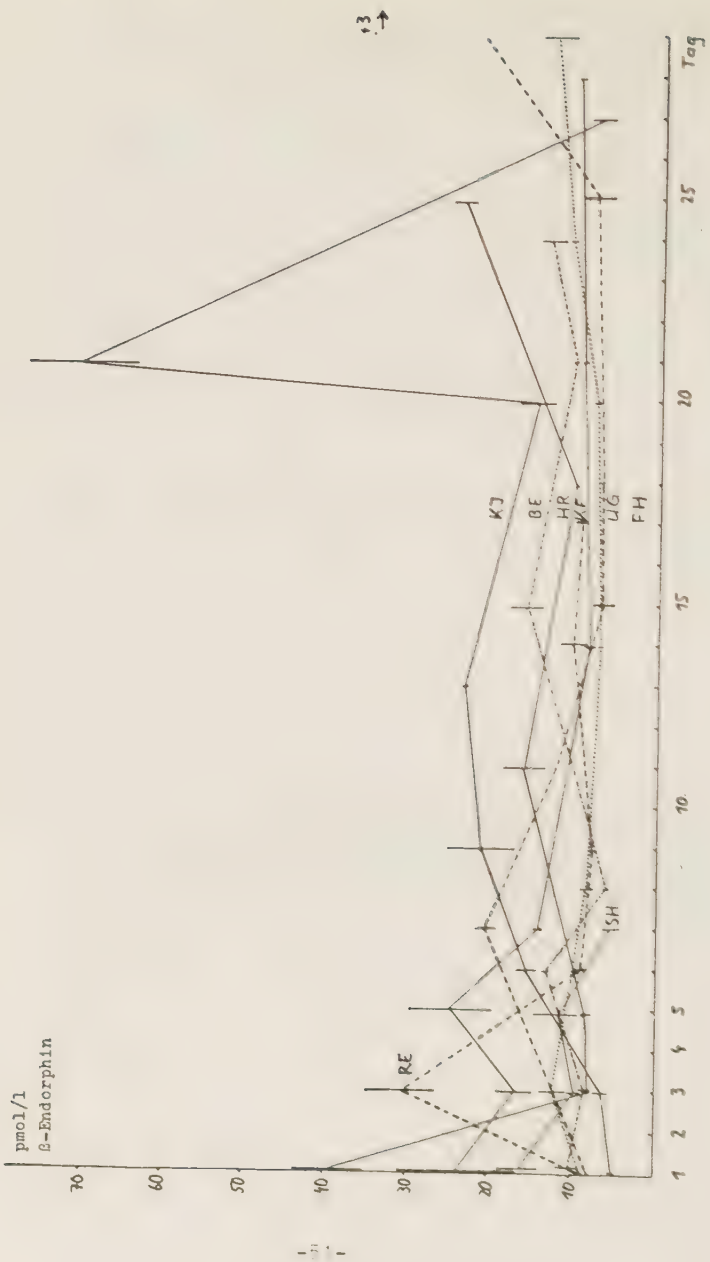
S.B., 69, weiblich, neurotische Depression

d	B-E	Ami
1	21	150
2	32	
7	20	225
9	17	
13	8	
19		900
23	25	
27		0
29	17	

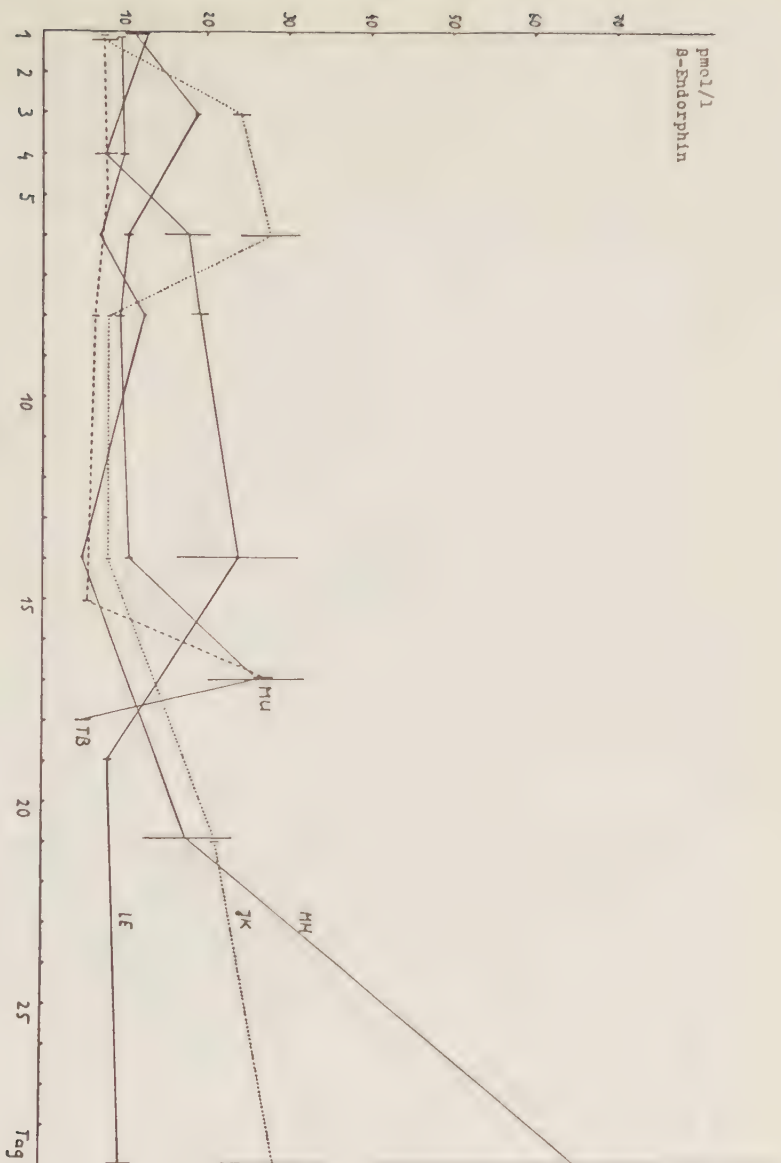
H.K., 53, männlich, Kopfschmerzen

d	ß-E	Ami
1	90	
6	22	75
9	9	
11	7	
14	9	
18	9	
20	8	
27	12	

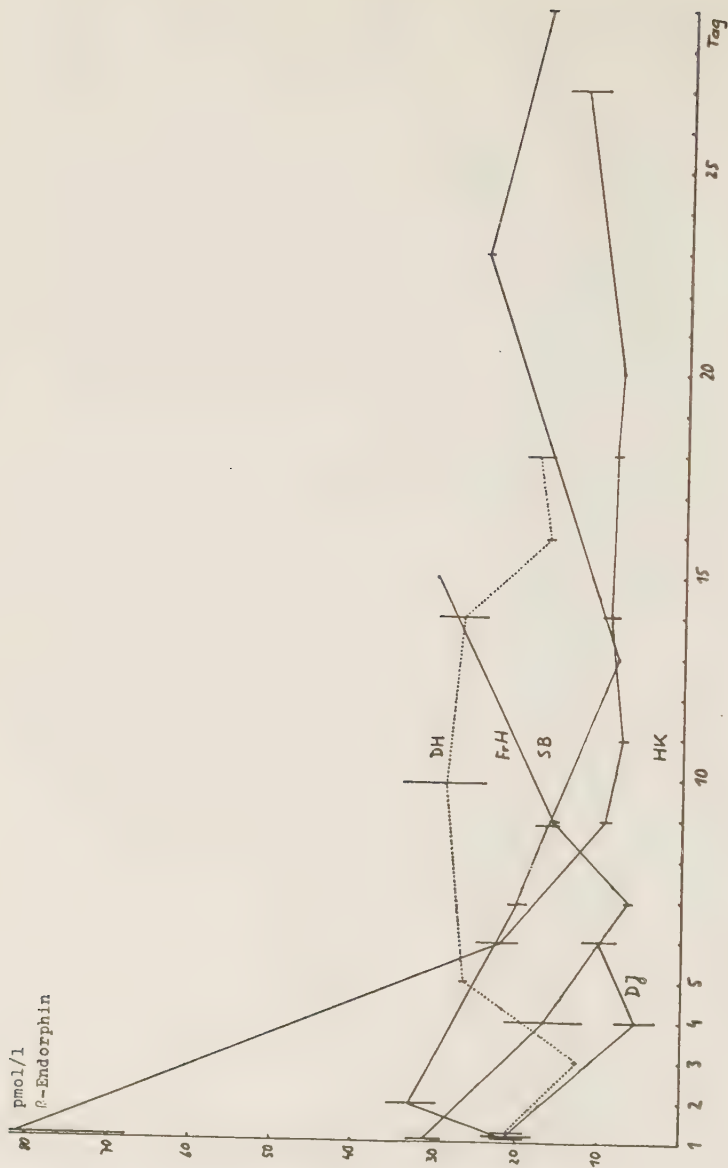
Auf den drei folgenden Abbildungen werden die β -Endorphinkonzentrationen der nach unterschiedlichen Gesichtspunkten zusammengefaßten Patientengruppen (vgl. 1.2) in ihrem zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt.



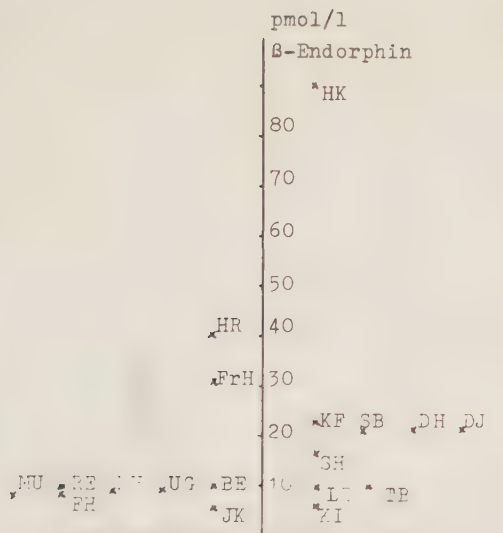
Zeitlicher Verlauf der β-endorphin-Konzentration
bei endogen depressiven oder bipolaren Patienten



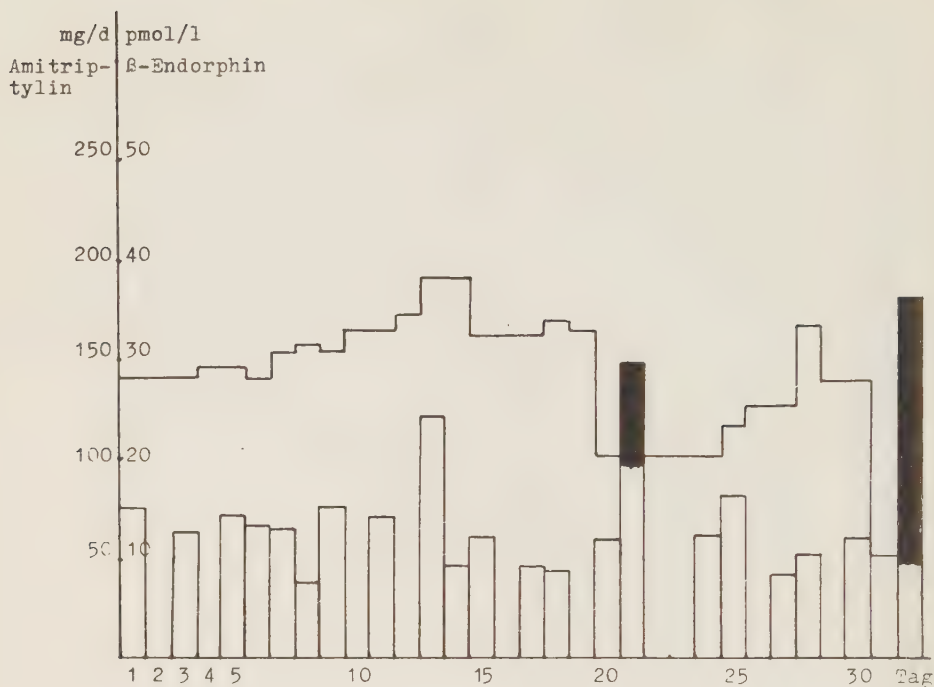
Zeitlicher Verlauf der β-Endorphin-Serumkonzentration
bei endogen Depressiven unter Hydroxypropatillinbehandlung



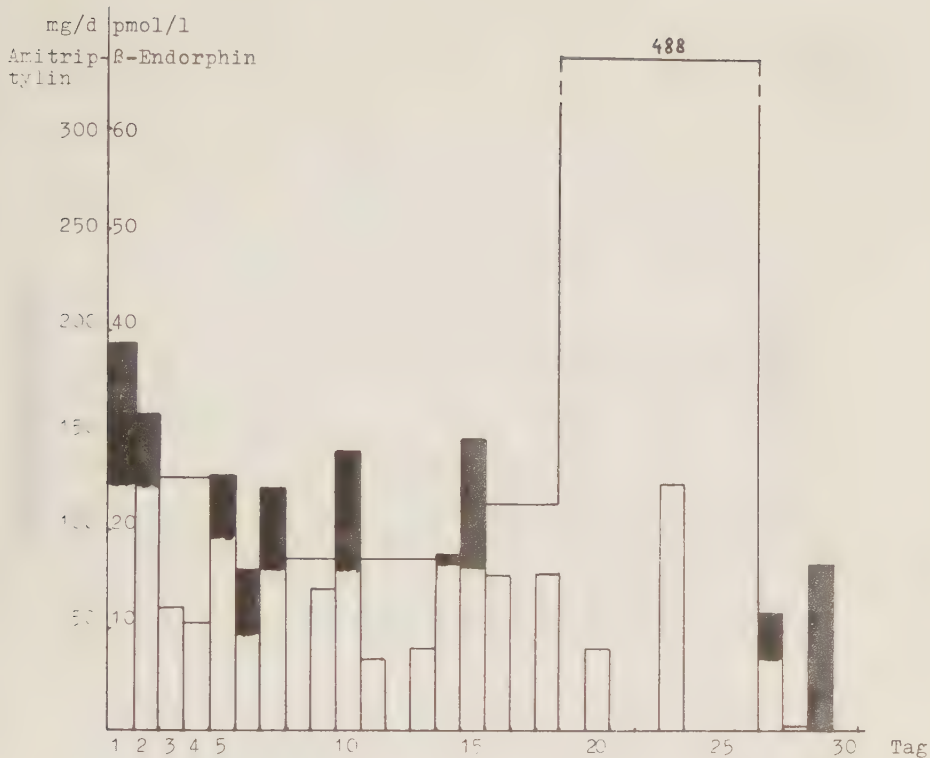
Zeitlicher Verlauf der β -Endorphin-Serumkonzentration
bei den nicht endogen depressiven Patienten unter Amitriptylinbehandlung



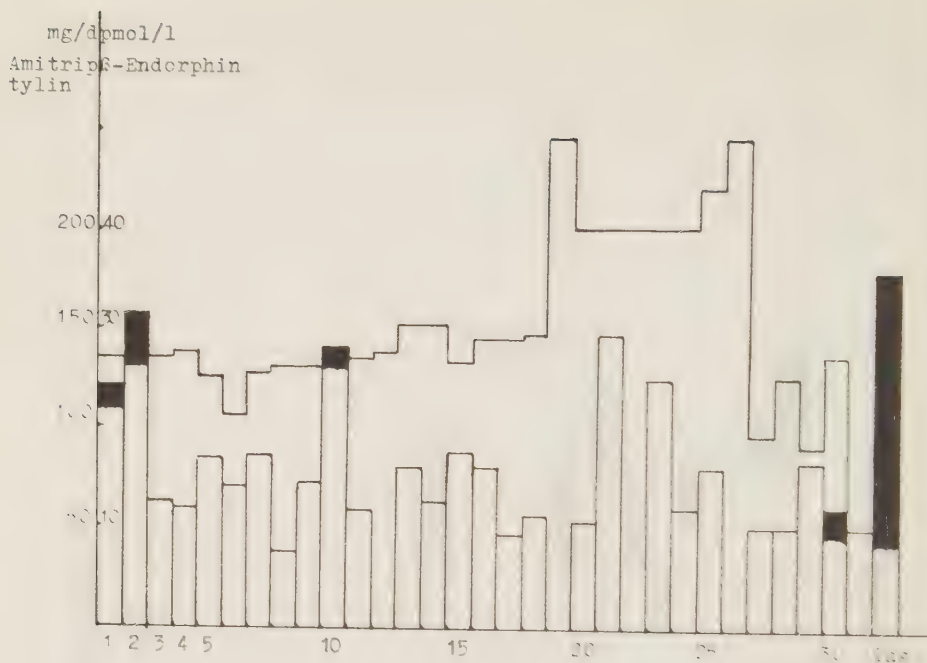
Serum-β-Endorphinkonzentration am ersten Untersuchungstag bei den Patienten mit (links) und ohne (rechts) unmittelbar vorangegangener neuroleptischer oder antidepressiver Medikation



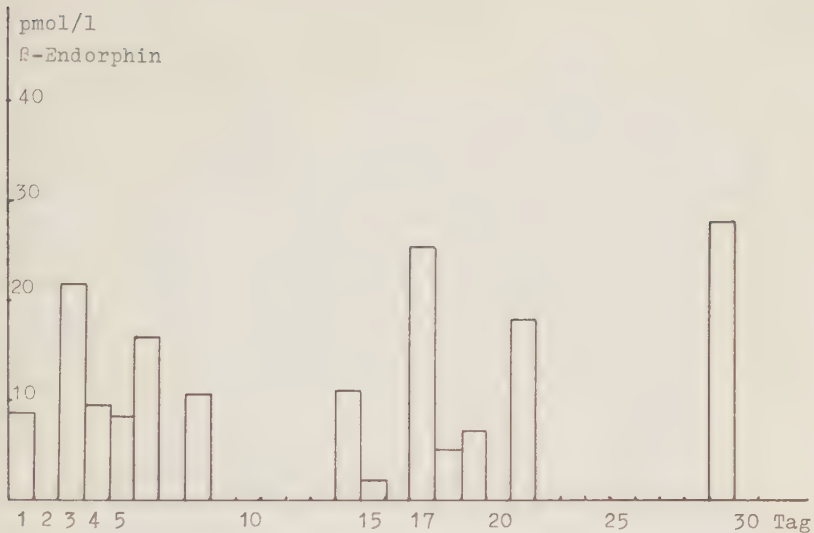
Zeitlicher Verlauf der mittleren Amitriptylin-Tagesdosis als Treppenkurve und der mittleren Serum- β -Endorphinkonzentration bei den endogen depressiven Patienten



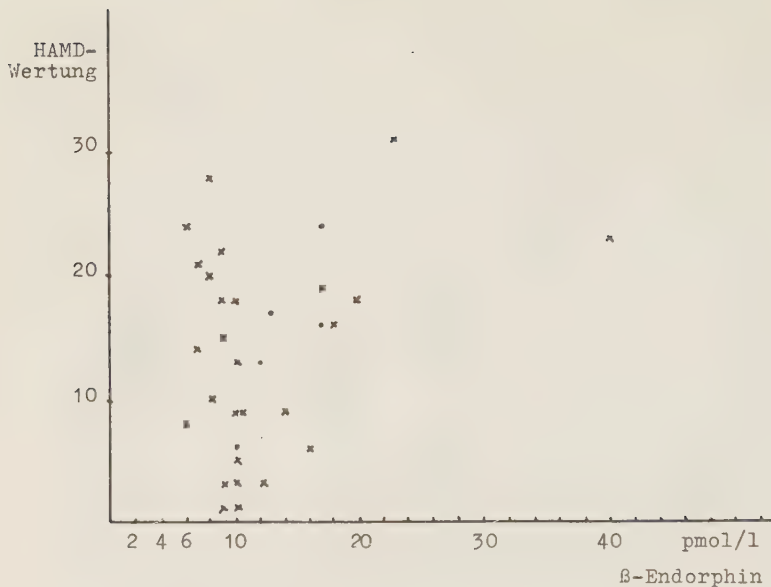
Zeitlicher Verlauf der mittleren Amitriptylin-Tagesdosis als Treppenkurve und der mittleren Serum-B-Endorphinkonzentration bei den Patienten, die nicht an endogener Depression leiden



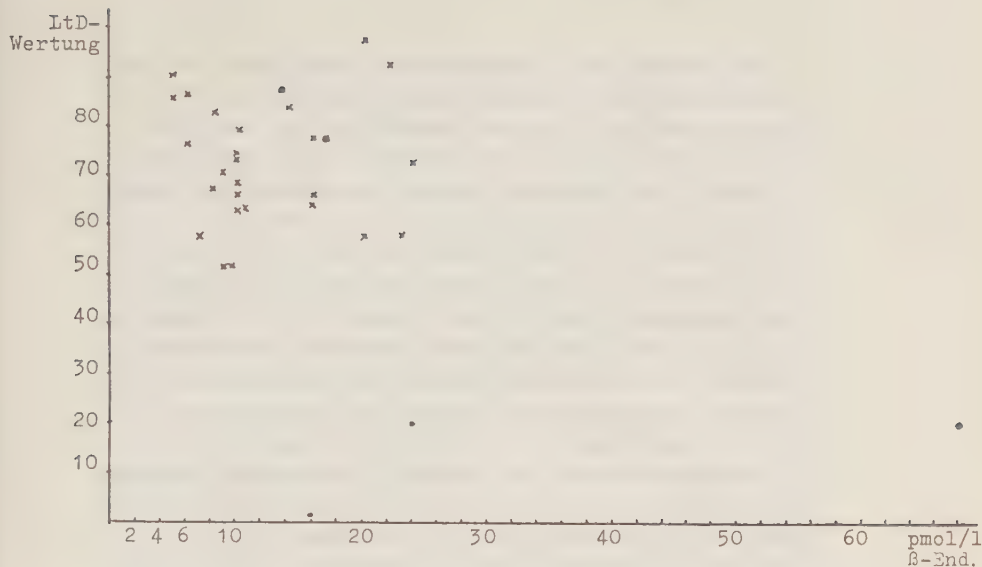
Zeitlicher Verlauf der mittleren Amitriptylin-Tagesdosis als Treppenkurve und der mittleren Serum-β-Endorphinkonzentration bei allen Patienten mit Amitriptylinbehandlung



Zeitlicher Verlauf der mittleren Serum- β -Endorphinkonzentration bei den endogenen depressiven Patienten der Dosisfindungsstudie. Die mittlere Hydroxymaprotilin-Tagesdosis ist konstant; durch das Ausscheiden von zwei Patienten an Tag 17 und Tag 21 sind zwei Änderungen möglich.



HAMD-Testergebnisse in Abhängigkeit von gleichzeitig gemessenen (± 1 Tag) β -Endorphin-Werten. Als Punkte dargestellt sind diejenigen Wertepaare, bei denen Test- und Blutabnahme mehr als einen Tag auseinanderlagen.



LtD-Testergebnisse in Abhängigkeit von gleichzeitig gemessenen
(± 1 Tag) β -Endorphin-Werten.

Als Punkte dargestellt sind diejenigen Wertepaare, bei denen
LtD-Ergebnisse unsicher waren oder Test- und Blutabnahme mehr
als einen Tag auseinanderlagen.

Die Serumspiegel von β -Endorphin bei Normalpersonen, die mit dem hier verwendeten RIA nach ähnlichen Vortrennungsmethoden gemessen wurden, werden vom Hersteller mit $6,1 \pm 1,4$ pmol/l angegeben (9).

Auch in der Literatur finden sich Serumnormalspiegel von β -Endorphin in dem relativ engen Bereich von 0 - 12 pmol/l (2,23,37,81,98,110,113).

Die Darstellung der jeweils am ersten Untersuchungstag gemessenen β -Endorphinwerte auf Seite 54 könnte darauf hinweisen, daß die vorher gegebenen Medikamente (s. Ergebnistabelle) auf den Serum- β -Endorphinspiegel senkend (außer Clomipramin, s. auch S.63) einwirken.

Zur Auswertung der Serumkonzentrationsverläufe von β -Endorphin der in dieser Arbeit untersuchten Patienten scheint es - auch unter Berücksichtigung des Streubereichs der Doppelbestimmung - weiterhin angebracht, drei Gruppen von Patienten zu unterscheiden:

1. Endogen Depressive unter Behandlung mit Amitriptylin, einem trizyklischen Antidepressivum,
2. Endogen Depressive unter Behandlung mit Hydroxymaprotilin, einem tetrazyklischen Antidepressivum,
3. Patienten der Vergleichsgruppe unter Amitriptylinbehandlung mit verschiedenen anderen Krankheiten, nämlich reaktiver oder neurotischer Depression oder Kopfschmerzen.

5.1 Endogen Depressive mit Amitriptylinbehandlung

Aus den Darstellungen auf den Seiten 55 und 57, die mittlere Amitriptylintagesdosen und mittlere Serumkonzentrationen von β -Endorphin dieser Gruppe in Beziehung setzen, lassen sich keine Aussagen über ursächliche

Zusammenhänge treffen. Dies kann daran liegen, daß die Patientenzahl zu klein ist. Die Einzelanalyse jedes Patienten erschien notwendig, um die tatsächlich vielfältigen Besonderheiten zu berücksichtigen und somit eine Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen.

3 der 8 Patienten dieser Gruppe zeigen bei Untersuchungsbeginn erhöhte β -Endorphinspiegel, die dann rasch auf Normalwerte abfallen, was dafür sprechen könnte, daß dieser Abfall ein Effekt der Amitriptylinmedikation ist.

Außerdem läßt der schnelle Abfall des β -Endorphinspiegels bei einem Patienten (KF) nach Erhöhung der täglichen Amitriptylingabe (s. Ergebnistabelle) vermuten, daß dieser Effekt dosisabhängig ist.

Dagegen spricht auch nicht der Wiederanstieg der β -Endorphinkonzentration um Tag 11 bei einem anderen Gruppenmitglied (HR), da hier ein akutes Schmerzgeschehen möglicherweise andere Einflüsse überlagert (s. Tabelle SKS) und β -Endorphin als endogenes Morphin nachgewiesenermaßen eine Funktion bei der Schmerzwahrnehmung hat (73, 85, 96, 99). Der zweite Anstieg bei diesem Patienten könnte durch den Umschlag der Zykllothymie in eine manische Phase erklärbar sein, die nach klinischem Bild während der 3. Woche begann, wobei von anderer Seite auch bereits höhere β -Endorphinspiegel als in depressiven Phasen gemessen wurden (84).

Auch die Kurven von 4 der 5 Patienten, die möglicherweise wegen vorangegangener Therapie mit Konzentrationen im Normalbereich (s.o.) beginnen, lassen in ihrem weiteren Verlauf vermuten, daß Amitriptylin den erhöhten β -Endorphinspiegel bei endogener Depression senkt: einer (UG) bleibt im Normalbereich (ab Tag 21 zusätzlich Nomifensingabe), ein zweiter (BE) bekommt im Vergleich zum Schweregrad der Depression relativ wenig Amitriptylin, was möglicherweise zu einer geringeren Senkung des β -Endorphinspiegels führt und ein

weiterer Hinweis für die Dosisabhängigkeit dieses Effekts sein könnte. Ein dritter Patient (KI) zeigt einen Anstieg des β -Endorphinspiegels wegen akuter Schmerzen (s. Tabelle SKS) um Tag 13, eventuell spielt dabei aber auch mangelndes Ansprechen auf die Behandlung mit eine Rolle, denn während der Untersuchung wurde klinisch kaum Besserung festgestellt. Anzunehmen ist jedoch ein rapider Anstieg des β -Endorphinspiegels auf 70 pmol/l nach ca. 36h ohne Amitriptylin und nach ca. 34h Behandlung mit einem anderen Medikament, dem Clomipramin. Clomipramin ist zwar ebenfalls ein trizyklisches Antidepressivum, läßt jedoch Unterschiede zum depressionslösend-dämpfend wirkenden Amitriptylin erkennen, die eine gegensätzliche Beeinflussung von β -Endorphin möglich machen könnten (s. auch S. 61): es wirkt antriebssteigernd und hemmt im Gegensatz zu Amitriptylin den neuronalen Rücktransport von Noradrenalin (7). Ein vierter Patient (FH) zeigt einen Kurvenverlauf, bei dem die Serum- β -Endorphinkonzentration zweimal den Normalbereich verläßt: An Tag 7 und 8 war der Patient zur Klärung eines kurzzeitigen Bewußtseinsverlusts den Belastungen einer EEG-Ableitung und einer internistischen Untersuchung ausgesetzt; dieser Streß könnte die erste Konzentrationserhöhung erklären. Der zweite Anstieg gegen Ende des Untersuchungszeitraums ist möglicherweise Folge der deutlich gesenkten Amitriptylintagesdosis.

Bei dem letzten Gruppenmitglied (RE), das während der letzten 9 Tage zusätzlich Nomifensin erhielt, liegt ein Meßwert ohne Bezug zu Dosierung oder anderen Einflüssen über dem Normalbereich.

Eine Korrelation zwischen β -Endorphinspiegel und psychischer Befindlichkeit herauszufinden, war - im Rahmen der endogenen Depression - nicht sicher durchführbar. Die Abbildungen auf den Seiten 59 und 60 sprechen nicht dafür, daß Befindlichkeit und β -Endorphin

in direktem Zusammenhang stehen. Endogen depressive Patienten mit Amitriptylin- und mit Hydroxymaprotilinbehandlung sind hier zusammengefaßt, da eine Korrelation unabhängig von der Medikation bei beiden Gruppen nachweisbar sein müßte.

Jedoch lassen die Daten von 4 Patienten (KF, SH, HR, UG) vermuten, daß sich die Befindlichkeit mit fallender β -Endorphinkonzentration verbessern könnte. Es könnte allerdings auch eine Gemeinsamkeitskorrelation über die Medikation vorliegen: Amitriptylin würde dann den β -Endorphinspiegel senken und auch die Befindlichkeit verbessern. Aus einer Senkung der β -Endorphinkonzentration wäre aber nicht zwangsläufig eine Besserung der Symptomatik zu folgern.

Die Übereinstimmung von subjektiver und objektiver Einschätzung war gut. 4 von 39 LtD-Ergebnissen zeigten abweichende Tendenz.

5.2 Endogen Depressive mit Hydroxymaprotilinbehandlung

Bei allen 5 Patienten mit Hydroxymaprotilinbehandlung fanden sich zu Beginn der Untersuchung normale Serumkonzentrationen von β -Endorphin.

Obwohl die unbekannten Dosierungen die Beurteilung erschweren, scheint doch der Einfluß von Hydroxymaprotilin auf den β -Endorphinspiegel unspezifisch zu sein. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß der Wirkungsmechanismus von Hydroxymaprotilin anders als der des Amitriptylin ist: ersteres hemmt den aktiven neuronalen Rücktransport von Noradrenalin im Gehirn, während Amitriptylin vor allem Serotonin-antagonistisch wirkt (7). Die Mittelwertsdarstellung auf Seite 58 deutet darauf hin, daß die β -Endorphinkonzentration

sich unabhängig von der Medikation verändert.

Auch die Einzelanalyse - wegen geringer Patientenzahl und zur Entdeckung von wichtigen Einzelheiten - läßt kaum einen anderen Schluß zu:

Schmerzen könnten Ursache für die initialen Erhöhungen der β -Endorphinspiegel bei zwei Patienten (JK, TB) sein.

Der Anstieg bei einem anderen (MU) könnte auf Streß zurückzuführen sein, den möglicherweise die Entlassung am Tag 17 zum Antritt einer Kur ausgelöst hat.

Veränderungen der psychischen Befindlichkeit lassen sich hier nicht mit dem β -Endorphinverlauf korrelieren: Ein Patient (TB) zeigt eine stetige Verbesserung des Zustands, jedoch einen zweigipfeligen β -Endorphinverlauf. Bei einem anderen (LE) verstärkt sich die Symptomatik im gesamten Untersuchungszeitraum, während die β -Endorphinkonzentration zwischenzeitlich ansteigt und wieder auf Normalwerte abfällt. Zwei Patienten (MU, MH) zeigen Besserung des Befindens bei gleichbleibendem β -Endorphinverlauf. Bei einem weiteren steigt die Serumkonzentration stark an (JK) bei unveränderter Symptomatik, danach bessert sich sein Befinden bei einem zweiten Konzentrationsanstieg. Die Abbildungen auf den Seiten 59 und 60 lassen ebenfalls keinen Zusammenhang erkennen.

Der β -Endorphinspiegel scheint bei den 5 Patienten mit Hydroxymaprotilinmedikation durch das Medikament nicht wesentlich verändert worden zu sein. Abweichungen vom Normalbereich dürften eher durch andere Faktoren wie Schmerz, Streß o.ä. hervorgerufen worden sein, zumal die Hydroxymaprotilindosierung ja bei jedem Patienten konstant war.

Eine erhöhende Wirkung auf die β -Endorphinkonzentration ist auch nicht mit Besserung des Befindens zu korrelieren.

5.3 Patienten mit Amitriptylinbehandlung aus anderer Indikation als endogener Depression

Die Vergleichsgruppenergebnisse unterstützen die Hypothese, daß Amitriptylin erhöhten Serumspiegel von β -Endorphin senkt. Jedoch scheinen bei exogenen Depressionen äußere Einflüsse auch auf β -Endorphin stärker einzuwirken. Die Mittelwertsdarstellungen auf den Seiten 56 und 57 geben keine Hinweise zur Stützung der Hypothese, eher die Einzelbetrachtungen: Zwei Patienten (FrH, DJ) erhalten Amitriptylin bis Tag 4. Sie zeigen während der Medikation deutliches Absinken des β -Endorphinspiegels auf Normalwerte. Ein anderer (HK) mit sehr hohem β -Endorphinspiegel bei Kopfschmerzen (!) erreicht Normalwerte unter Amitriptylingabe ab Tag 6. Ein weiterer (SB) erreicht nach kurzem Anstieg Normalwerte; zusätzlich wurde bei diesem Patienten ab Tag 22 Nomifensin gegeben.

Der Konzentrationsverlauf bei dem letzten Gruppenmitglied (DH) macht deutlich, daß hier eine den β -Endorphinspiegel senkende Wirkung des Amitriptylin nur ein Einfluß ist.

Möglicherweise wirkt Amitriptylin bei reaktiver oder neurotischer Depression oder Kopfschmerzen weniger auf β -Endorphin ein, da der zerebrale Transmitterstoffwechsel dabei nicht ursächlich gestört ist oder β -Endorphin stärker auf äußere Noxen, z.B. Streß, reagiert.

Der Serumspegel von β -Endorphin wurde bei 18 Patienten über durchschnittlich ca. 22 Tage ermittelt. 8 waren endogen depressiv und wurden nur mit Amitriptylin, 5 andere endogen depressive Patienten wurden nur mit Hydroxymaprotilin, einem tetrazyklischen Antidepressivum in klinischer Erprobung, behandelt. 5 weitere Patienten standen ebenfalls unter Amitriptylinbehandlung, jedoch aus Indikationen wie reaktiver oder neurotischer Depression oder Kopfschmerzen.

Parallel wurden die endogen depressiven Patienten auf ihre psychische Befindlichkeit hin untersucht.

Die Serumkonzentrationen von β -Endorphin wurden mit einem Radioimmunoassay nach vorhergehender Abtrennung kreuzreagierender Proteinmoleküle mittels Gelfiltration bestimmt.

Bei den endogen Depressiven wurden β -Endorphinkonzentrationen im normalen Bereich von 5 - 12 pmol/l oder im leicht erhöhten Bereich bis 30 pmol/l gefunden, nur dreimal darüber.

Eindeutige, auf die endogene Depression zurückführbare Konzentrationserhöhungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Amitriptylin scheint erhöhte β -Endorphinwerte bei endogener Depression zu senken. Gleiche Wirkung zeigt es auch bei den erhöhten β -Endorphinwerten der Patienten ohne endogene Depression. Bei dieser Gruppe scheinen aber vor allem Stress und Schmerz den Verlauf der β -Endorphinspiegel zu bestimmen und diesen erhöhend zu wirken.

Die Gabe von Hydroxymaprotilin führt zu keinen deutlichen Änderungen, allenfalls zu einem leichten

Anstieg der β -Endorphinkonzentration bei endogenen Depressiven. Auch bei diesen Patienten waren Überlagerungen im Verlauf der β -Endorphinspiegel durch Stress oder Schmerz, die beide zum Anstieg führten, wahrscheinlich.

Andere Antidepressiva (Clomipramin, Maprotilin, Nomifensin) und ein Neuroleptikum (Haloperidol) wurden bei mehreren Patienten unmittelbar vor dem Untersuchungszeitraum gegeben, vereinzelt auch gegen Ende der Beobachtungszeit. Von den genannten Medikamenten scheint das Clomipramin den β -Endorphinspiegel deutlich anzuheben, während von den anderen Substanzen keine wesentliche Wirkung zu sehen war. Die im Normalbereich liegenden Werte waren lediglich im Schnitt gegenüber den anderen Werten etwas niedriger.

Die skalenmäßig erfaßte Schwere der Depression korrelierte nicht eindeutig mit dem β -Endorphinkonzentrationsverlauf, wahrscheinlich weil sich psychische Befindlichkeit bzw. Symptomatik der endogenen Depression als komplexes Geschehen nicht auf einen chemischen Parameter reduzieren läßt.

- 1 Akil, H., J. Madden, R. Patrick, J.D. Barchas:
Opiates and endogenous opioid peptides ed. by
H.W. Kosterlitz, Elsevier / North Holland Pub.
Co., Amsterdam, pp. 63-70, 1976

- 2 Akil, H., S.J. Watson, J.D. Barchas, C.H. Li:
 β -Endorphin immunoreactivity in rat and human
blood: radioimmunoassay, comparative levels and
physiological alterations in Life Sciences,
Vol. 24, pp. 1659-1666, 1979

- 3 Akil, H., S.J. Watson, P.A. Berger, J.D. Barchas:
Endorphins, β -LPH and ACTH: biochemical, pharma-
cological and anatomical studies in Advances in
Biochemical Psychopharmacology, Vol. 18, pp. 125-
139, 1978

- 4 Ban, T.A.: Some recent biochemical findings with
possible therapeutic implications for schizo-
phrenia in J. Clin. Psychiatry, Vol. 39, pp. 535-
536, 1978

- 5 Baumann, U.: Methodische Untersuchungen zur
Hamilton Depressionsskala aus Psychiat. Nervenkr.,
Vol. 222, pp. 359-375, 1976

- 6 Bedienungsanleitung LKB Ultrogel, LKB Instru-
ment GmbH, Graefelfing

- 7 Benkert, O., H. Hippus: Psychiatrische Pharma-
kotherapie, Springer Verlag, 3. Aufl. 1980

- 8 Berger, P.A., S.J. Watson, H. Akil: β -endorphin and schizophrenia in Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 37, pp. 635-640, 1980
- 9 Beta-endorphin by RIA, Immuno Nuclear Corp., Stillwater, Minnesota, Oct. 1980
- 10 Blaha, L.: Tranxene-Pilot-Studie, 1979, nicht veröffentlicht
- 11 Cohen, S.J.: Cushing's syndrome: a psychiatric study of 29 patients in Br. J. Psychiat., Vol. 136, pp. 120-124, 1980
- 12 Collier, H.O.J., Schneider C.: Profiles of activity in rodents of some narcotic and narcotic antagonist drugs in Nature, Vol. 224, pp. 610-612, 1969
- 13 Cox, B., M. Ary, W. Chesarek, P. Lomax: Morphine hyperthermia in the rat: an action of the central thermostats in European J. Pharmacol., Vol. 36, pp. 33-39, 1976
- 14 Cusan, L., A. Dupont, G.S. Kledzik et al.: Potent prolactin and growth hormone releasing activity of more analogues of Met-enkephalin in Nature, Vol. 268, pp. 544-547, 1977
- 15 Daun, H.: Die Intelligenz bei psychopathometrischen Tests in: H.H. Wieck (Hrsg.): Angewandte Psychopathometrie. Janssen, Düsseldorf, Band 8, 1973
- 16 Domschke, W., A. Dickschas, P. Mitznegg: C.S.F. β -endorphin in schizophrenia in Lancet, i, p. 1024, 1979

- 17 Dupont, A., L. Cusan, F. Labrie et al.: Stimulation of prolactin release in the rat by intraventricular injection of beta-endorphin and methionine-enkephalin in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 75, pp. 76-82, 1977
- 18 Dupont, A., L. Cusan, M. Garon et al.: Beta-endorphin: stimulation of growth hormone release in vivo in *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 74, pp. 358-359, 1977
- 19 Eipper, B.A., R.E. Mains: Existence of a common precursor to ACTH and endorphin in the anterior and intermediate lobes of the rat pituitary in *Journal of Supramolecular Structure*, Vol. 8, pp. 247-262, 1978
- 20 Espinosa-Meléndez, E., S. Lal, N.P. Nair, T.M.S. Chang: Plasma β -endorphin levels in chronic schizophrenic patients and normal controls in *Artificial Organs*, Vol. 3, Nr. 4, 1979
- 21 Ferland, L., G.S. Kledzik, L. Cusan, F. Labrie: Evidence for a role of endorphins in stress- and suckling-induced prolactin release in the rat in *Molecular and Cellular Endocrinology*, Vol. 12, pp. 267-272, 1978
- 22 Gerner, R.H., D.H. Catlin, D.A. Gorelick, K.K. Hui, C.H. Li: β -Endorphin: intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients in *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 37, pp. 642-647, 1980

- 23 Ghazarossian, V.E., R.R. Dent, K. Otsu, M. Ross, B. Cox, A. Goldstein: Development and validation of a sensitive radioimmunoassay for naturally occurring β -endorphin-like peptides in human plasma in *Analytical Biochemistry*, Vol. 102, pp. 80-89, 1980
- 24 Goldstein, A., R.W. Hansteen: Evidence against involvement of endorphins in sexual arousal and orgasm in man in *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 34, pp. 1179-1180, 1977
- 25 Grandison, L., A. Guidotti: Stimulation of food intake by muscimol and beta endorphin in *Neuropharmacology*, Vol. 16, pp. 533-536, 1977
- 26 Greiner, A.: Zur Anwendung des Sprichwörtererklärrens in Multiple-Choice-Form bei Psychosen und Varianten, Erlanger Dissertation, 1977
- 27 Guillemin, R.: Beta-lipotropin and endorphins: implications of current knowledge in *Hospital Practice*, pp. 53-60, Nov. 1978
- 28 Guillemin, R., T. Vargo, J. Rossier, S. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale, F. Bloom: β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland in *Science*, Vol. 197, pp. 1367-1369, 1977
- 29 Guillemin, R., N. Ling, T. Vargo: Radioimmunoassays for alpha-endorphin and beta-endorphin in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 77, pp. 361-366, 1977

- 30 Gunne, L.M.: The temperature response in rats during acute and chronic morphine administration, a study of morphine tolerance in Arch. Int. Pharmacodyn., Vol. 129, pp. 416-428, 1960
- 31 Gunne, L.M., L. Lindström, L. Terenius: Naloxone-induced reversal of schizophrenic hallucinations in J. Neural Transmission, Vol. 40, pp. 13-19, 1977
- 32 Hamilton, M.: A rating scale for depression in J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., Vol. 23, pp. 56-62, 1960
- 33 Herz, A.: Pharmacological modulation of brain endorphin content and release in Advances in biochemical psychopharmacology: Neural peptides and neural communication. E. Costa, M. Trabucchi, eds. New York: Raven 1980
- 34 Herz, A., J. Bläsigg, H.M. Emrich, C. Cording, S. Pirée, A. Kölling, D. v. Zerssen: Is there some indication from behavioral effects of endorphins for their involvement in psychiatric disorders ? in Advances in Biochem. Psychopharm. Vol. 18, pp. 333-340, 1978
- 35 Hifinger, E.: Zur Aussagekraft von Sprichwörtertests, Erlanger Dissertation, 1975
- 36 Hiller, J.M., J. Pearson, E.J. Simon: Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system in Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., Vol. 6, pp. 1052-1062, 1973

- 37 Höllt, V., O.A. Müller, R. Fahlbusch: β -Endorphin in human plasma: basal and pathologically elevated levels in Life Sciences, Vol. 25, pp. 37-44, 1979
- 38 Holaday, J.W., P.J. Law, L.F. Tseng, H.H. Loh, C.H. Li: Beta-endorphin: pituitary and adrenal glands modulate its action in Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 74, pp. 4628-4632, 1977
- 39 Holaday, J.W., H.H. Loh, C.H. Li: Unique behavioral effects of β -endorphin and their relationship to thermoregulation and hypothalamic function in Life Sciences, Vol. 22, pp. 1525-1536, 1978
- 40 Hong, J.S., H.Y.T. Yang, W. Fratta, E. Costa: Rat striatal methionine-enkephalin content after chronic treatment with cataleptogenic and non-cataleptogenic antischizophrenic drugs in J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 205, pp. 141-147, 1977
- 41 Huber, A.: Ein Vergleich der Trennfähigkeit verschiedener Leistungs- und Selbstbeurteilungsverfahren bei endogen depressiven Patienten und Patienten mit Durchgangssyndrom, Erlanger Dissertation, 1977
- 42 Hughes, J., T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, A. Fothergill, B.A. Morgan, H.R. Morris: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity in Nature, Vol. 258, pp. 577-579, 1975

- 43 Internationale Skalen für Psychiatrie; Collegium
Internationale Psychiatricae Sclorum 1981
- 44 Jakob, H.: Anwendung eines Bildergeschichtentests
bei organischen, schizophrenen und zyklischen
Psychosen, Erlanger Dissertation, 1975
- 45 Janowsky, D.S., D.S. Segal, A. Abrams, F. Bloom,
R. Guillemin: Negative naloxone effects in
schizophrenic patients in Psychopharmacology,
Vol. 53, pp. 295-297, 1977
- 46 Kalin, N.H., S.C. Risch, R.M. Cohen, T. Insel,
D.L. Murphy: Dexamethasone fails to suppress
beta-endorphin plasma concentrations in humans
and rhesus monkeys in Science, Vol. 209,
pp. 827-828, 1979
- 47 Kline, N.S., C.H. Li, H.E. Lehmann, A. Lajtha,
E. Laski, T. Cooper: β -Endorphin induced changes
in schizophrenic and depressed patients in
Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 34, pp. 1111-1113,
1977
- 48 Kroll, P., F.K. Port, K.R. Silk: Hemodialysis
and schizophrenia. A negative report in J.
Nerv. Ment. Dis., Vol. 166, pp. 291-293, 1978
- 49 Kromer, W.: Endorphine- körpereigene Peptide mit
Morphin-ähnlicher Wirkung, Teil 2 in Fortschr.
Med., Vol. 29, pp. 1463-1468, 1978
- 50 Kromer, W., C. Fischer, K. Csontos, V. Höllt,
H. Teschemacher: Indication for a role of end-
orphins in pregnancy or birth in Second Europ.
Neurosci. Meeting, Florence, Sept. 4-9, 1978b

- 51 Kuhar, M.J., C.B. Pert, S.H. Snyder: Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain in *Nature*, Vol. 245, pp. 447-451, 1973
- 52 Labrie, F. et al. in *Current Studies of Hypothalamic Function 1978*, part I, Hormones. Eds.: K. Lederis, W.L. Veale (Karger, Basel)
- 53 Labrie, F. et al. in *Developments in Neurosciences Vol. 4*, Eds. J.M.v. Rec, L. Terenius, Elsevier, North Holland Biochemical Press, Amsterdam
- 54 Lehrl, S.: *Manual zum Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT*, B. Straube, Erlangen 1977
- 55 Lehrl, S., R. Baer, F.G. Röth: Ein Versuch verteilungsunabhängiger Strukturanalyse bei zylothymen Depressionen in *Psychopathometrie*, Vol.1, pp. 40-56, 1975
- 56 Lehrl, S., H. Daun, R. Schmidt: Eine Abwandlung des HAWIE-Wortschatztestes als Kurztest zur Messung von Intelligenz Erwachsener in *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, Vol. 214, pp. 353-364, 1971
- 57 Lehrl, S., A. Gallwitz: *Manual zur Erlanger Depressionsskala EDS*, Vless, Vaterstetten, 1977
- 58 Lehrl, S., A. Gallwitz, H. Erzigkeit, L. Blaha: Wann liefern Selbstbeurteilungsskalen ein falsches Bild vom Therapieverlauf endogener Depressionen in *Therapiewoche*, Vol. 28, pp. 4150-4159, 1978

- 59 Lehrl, S., A. Gallwitz, R. Straub, B. Straub, W. Kinzel: Manual zum Leistungstest für endogene Depressionen, Vless, Vaterstetten 1979
- 60 Lehrl, S., B. Straub, R. Straub: Informations-psychologische Elementarbausteine der Intelligenz in GrKG, Vol. 16, pp. 41-50, 1975
- 61 Li, C.H.: Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands in Nature, Vol. 201, p. 924, 1964
- 62 Li, C.H., D. Chung: Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands in Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 73, p. 1145, 1976
- 63 Lindström, L.H., E. Widerlöv, L.M. Gunne, A. Wahlström, L. Terenius: Endorphins in human cerebrospinal fluid: clinical correlations to some psychotic states in Acta psychiat. scand., Vol. 57, pp. 153-164, 1978
- 64 Ling, N., R. Burgus, R. Guillemin: Isolation, primary structure and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity in Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 73, p. 3942, 1976
- 65 Loeber, J.G., J. Verhoef, J.P.H. Burbach, A. Witter in Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 86, pp. 1288-1295, 1979
- 66 Loh, H.H., D.A. Brase, S. Sampath-Khanna, J.B. Mar, E.L. Way: β -Endorphin in vitro inhibition of striatal dopamine release in Nature, Vol. 264, pp. 567-568, 1976

- 67 Loon, G.R. van, C. Kim: β -Endorphin-induced increase in striatal dopamine turnover in Life Sciences, Vol. 23, pp. 961-970, 1978
- 68 Loon, G.R. van, E.B. de Souza: Effects of β -endorphin on brain serotonin metabolism in Life Sciences, Vol. 23, pp. 971-978, 1978
- 69 Lutz, H.: Zur Quantifizierung der zykllothymen Hemmung, Erlanger Dissertation, 1969
- 70 Lutz, H., H.H. Wieck: Funktionspsychotische Antriebsstörungen und zykllothyme Hemmung in W. Schulte, W. Mende (Hrsg.): Melancholie in der Forschung, Klinik und Behandlung, Thieme, Stuttgart, 1969
- 71 Madden, J., H. Akil, R. Patrick, J.D. Barchas: Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat in Nature, Vol. 266, pp. 358-360, 1977
- 72 Mains, R.E., B.A. Eipper, N. Ling: Common precursor to corticotropins and endorphins in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 74, pp. 3014-3018, 1977
- 73 Malizia, E., G. Andreucci, R. Cerbo, G. Colombo: Effect of naloxone on the acupuncture-elicited analgesia in addicts in Adv. in Biochem. Psychopharm., Vol. 18, pp. 361-362, 1978
- 74 Martin, W.R.: Opioid antagonists in Pharmacological Review, Vol. 19, p. 463, 1967

- 75 Martin, W.R., H.F. Fraser, C.W. Grodetzky, D.E. Rosenberg: Studies of the dependence-producing potential of the narcotic antagonist 2-cyclopropyl-methyl-6-7-benzomorphan in Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 150, p. 426, 1965
- 76 Martin, W.R., C.W. Grodetzky: Demonstration of tolerance to and physical dependence on N-alkyl-normorphine (Nalorphine) in J. Pharmac. Exp. Ther., Vol. 150, p. 437, 1965
- 77 Michaux, M.H., L.V. Zwaag, A.A. Kurland: Dimensions of manifest depression in newly hospitalized patients in Brit. J. of Psych., 1967
- 78 Miller, W.R.: Psychological Deficit in Depression in Psychol. Bull., Vol. 82, pp. 238-260, 1975
- 79 Moesler, T.: Syndromspezifische Selbstbeurteilungsskalen: Konzept, Realisierung und empirische Befunde, Erlanger Dissertation, 1981
- 80 Moroni, F., D.L. Cheney, E. Costa: The turnover rate of acetylcholine in brain nuclei of rats injected intraventricularly and intraseptally with alpha- and beta-endorphin in Neuropharmacology, Vol. 17, pp. 191-196, 1978
- 81 Nakao, K., Y. Nakai, S. Oki, K. Horii, H. Imura: Presence of immunoreactive β -endorphin in normal human plasma in Clin. Invest., Vol. 62, pp. 1395-1398, 1978

- 82 Nice, E.C., M.J. O'Hare: Simultaneous separation of β -lipotrophin, adrenocorticotrophic hormone, endorphins and enkephalins by high-performance liquid chromatography in *Journal of Chromatography*, Vol. 162, pp. 401-407, 1979
- 83 Pickar, D. et al.: Behavioral and biological effects of acute β -endorphin-injection in *Am. J. Psychiatry*, Vol. 138, pp. 160-166, 1981
- 84 Pickar, D., N.R. Cutler, D. Naber, R.M. Post, C.B. Pert, W.E. Bunney jr.: Plasma opioid activity in manic-depressive illness in *The Lancet*, p. 937, April 26, 1980
- 85 Pomeranz, B.: Do endorphins mediate acupuncture analgesia? in *Adv. in Biochem. Psychopharm.*, Vol. 18, pp. 351-359, 1978
- 86 Pullan, P.T., V. Clement-Jones, R. Corder et al.: Ectopic production of methionine enkephaline and β -endorphin in *Br. Med. J.*, i, pp. 758-759, 1980
- 87 Risch, S.C., R.M. Cohen, D.S. Janowsky, N.H. Kalin, D.L. Murphy: Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma β -endorphin and cortisol in *Science*, Vol. 209, pp. 1545-1546, 1980
- 88 Rivier, C., W. Vale, N. Ling, M. Brown, R. Guillemin: Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by beta-endorphin in *Endocrinology*, Vol. 100, pp. 238-241, 1977

- 89 Röth, F.G.: Experimentelle Untersuchungen über Intelligenzstörungen im Durchgangs-Syndrom in Arch. Psychiat. Nervenkr., Vol. 214, pp. 127-136, 1971
- 90 Rossier, J., F. Bloom: Central neuropharmacology of endorphins in Adv. Biochem. Psychopharmacol., Vol. 20, pp. 165-185, 1979
- 91 Sar, M., W.E. Stumpf, R.J. Miller, K.J. Chang, P. Cuatrecasas: Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord in J. Comp. Neur., Vol. 182, pp. 17-38, 1978
- 92 Schöllhammer, P.: β -Endorphin und endogene Depression, Dissertation Erlangen, noch unveröff.
- 93 Schwartz, J.C., H. Pollard, C. Llorens, B. Malfroy, C. Gros, Ph. Pradelles, F. Dray: Endorphins and endorphin receptors in striatum: relationships with dopaminergic neurons in Adv. Biochem. Psychopharmacol., Vol. 18, pp. 245-263, 1978
- 94 Sewell, R.D.E., R.L. Lee: Opiate receptors, endorphins and drug therapy in Postgrad. Med. J., Vol. 56, pp. 25-30, 1980
- 95 Shaar, C.J., R.C.A. Frederickson, N.B. Dininger, L. Jackson: Enkephalin analogues and naloxone modulate the release of growth hormone and prolactin - evidence for regulation by an endogenous opioid peptide in brain in Life Sciences, Vol. 21, pp. 853-860, 1977

- 96 Sicuteri, F., B. Anselmi, C. Curradi, S. Michelacci, A. Sassi: Morphin-like factors in CSF of headache-patients in Adv. Biochem. Psychopharmacol., Vol. 18, pp. 363-366, 1978
- 97 Spadaro, C., G.M. Scoto, P. Ferri, S. Ferri: Changes in opiate activity of rat pituitary following acute administration of neuroleptics in Psychopharmacology, Vol. 69, pp. 59-62, 1980
- 98 Suda, T., A.S. Liotta, D.T. Krieger: β -Endorphin is not detectable in plasma from normal human subjects in Science, Vol. 202, pp. 221-223, 1978
- 99 Terenius, L.: Significance of endorphins in endogenous antinociception in Adv. Biochem. Psychopharmacol., Vol. 18, pp. 321-332, 1978
- 100 Terenius, L.: Endorphins - the first three years in American Heart Journal, Vol. 98, pp. 681-683, 1979
- 101 Verhoeven, W.M.A., H.M. van Praag, P.A. Botter, A. Sunier, J.M. van Ree, D. de Wied: (Des-Tyr¹)- γ -Endorphin in schizophrenia in The Lancet, pp. 1046-1047, May 13, 1978
- 102 Waldron, J., J. Bates: The management of depression in hospital. A comparative trial of desipramine and imipramine in Brit. J. Psychiat., Vol. 111, pp. 511-516, 1965
- 103 Wardlaw, S.L., A.G. Frantz: Measurement of β -endorphin in human plasma in J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 48, p. 176, 1979

- 104 Watson, S.J., P.A. Berger, H. Akil, M.J. Mills, J.D. Barchas: Effects of naloxone on schizophrenia: reduction in hallucinations in a subpopulation of subjects in Science, Vol. 201, pp. 73-76, 1978
- 105 Weitzmann, R.E., D.A. Fisher, S. Minick, N. Ling, R. Guillemin: β -Endorphin stimulates resecretion of arginine vasopressin "in vivo" in Endocrinology, Vol. 101, pp. 1643-1645, 1977
- 106 Wellner, J.: Eine internationale multizentrische Doppelblindprüfung eines neuen Antidepressivums in Kielholz, P. (Ed.): Depressive Zustände, Bern, Stuttgart, Wien, pp. 209-219, 1972
- 107 Wieck, H.H.: Lehrbuch der Psychiatrie, Schattauer, Stuttgart, 1967
- 108 Wieck, H.H., L. Blaha, R. Zenglein, S. Lehl: Über die unterschiedliche Wirkung von Clomipramine und Ciclazindol bei Depressionen, 1977, nicht veröffentlicht
- 109 Wieck, H.H., H. Lutz: Ein "Hemmungstest" zur Quantifizierung der zyklischen Depression in Arzneimittel-Forschung (Drug Res.), Vol. 19, pp. 886-889, 1969
- 110 Wiedemann, E., T. Saito, J.A. Linfoot, C.H. Li: Specific radioimmunoassay of human β -endorphin in unextracted plasma in J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 49, pp. 478-480, 1979

- 111 Wilkes, M.M., R.D. Stewart, J.F. Bruni, M.E. Quigley, S.S.C. Yen, N. Ling: A specific homologous radio-immunoassay for human β -endorphin: direct measurement in biological fluids in J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 50, pp. 309-315, 1980
- 112 Woelk, H.: Das metabolisch gestörte Neuron in Med. Klin. Sondernr., pp. 6-9, 1979
- 113 Yamaguchi, H., A.S. Liotta, D.T. Krieger: Simultaneous determination of human plasma immunoreactive β -lipotropin, γ -lipotropin, and β -endorphin using immune-affinity chromatography in J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 51, pp. 1002-1007, 1980

Herrn Prof. Dr. Woelk,
der nach Gießen gerufen wurde,
verdanke ich die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. Daun
bin ich für die Betreuung
dieser Arbeit sehr verbunden.

Herrn Dr. Blaha und
Herrn Dipl.-Psych. Dr. Erzigkeit
danke ich für wertvolle Anregungen.

Herrn Dipl.-Chem. Dr. Beck
bin ich besonders verpflichtet
für unermüdliche Unterstützung und wegweisende Ratschläge.

Lebenslauf

Ich wurde am 26. September 1958 in Pyrbaum geboren als zweiter Sohn von Anna und Karl Gössnitzer.

Mein Vater war bis zu seiner Berentung als Schlosser tätig, meine Mutter als Fabrikarbeiterin.

Von der Volksschule in Pyrbaum wechselte ich 1968 an das Willibald-Gluck-Gymnasium in Neumarkt, wo ich 1977 die Abiturprüfung ablegte.

Im selben Jahr begann ich in Erlangen mein Medizinstudium. Im August 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, ein Jahr darauf den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, im August 1982 den zweiten Teil. Nach Bestehen des letzten Teils im Herbst 1983 erhielt ich am 17.10.1983 das Zeugnis über die Ärztliche Prüfung und am 26. Oktober 1983 die Approbationsurkunde.

Seit Dezember 1983 arbeite ich als Assistent an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Selb.

